👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

بسم الله الرحمن الرحیم

مَنْ اَحْیاها فَکَأَنَّما اَحْیَا النّاسَ جَمِیعاً

هر که نفسی را حیات بخشد (از مرگ نجات دهد) مثل آن است
که همه مردم را حیات بخشیده است.

سوره مائده: ۳۲

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

خرّم آن نغمه که موم و سپار زبدیه ها

صحنه پیوسته به جاست

هر کسی نغمه ی خود خواند و از صحنه رود

زندگی صحنه ی یکتای هنرمندی هاست

👨‍⚕️medicalism👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

GBS

ژنتیک امری

گرد آورنده:
طاهره عشقی
دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مدیر تدوین:
دکتر سید محمد پیری
رتبه اول آزمون جامع علوم پایه پزشکی شهریور ۱۳۹۳
دارنده مدال طلای المپیاد دانشجویی پزشکی

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

سرشناسه : عشقی، طاهره
عنوان و نام پدیدآور: GBS ژنتیک امری
به همراه سوالات چهارگزینه‌ای آزمون علوم پایه پزشکی و دانداپزشکی ۹۲ - ۹۷
/ گردآورنده [و مترجم] طاهره عشقی ؛ مدیر تدوین محمد پیری.
مشخصات‌نشر: تهران: تیمورزاده، ۱۳۹۸.
مشخصات‌ظاهری: ۱۳۶ص.: مصور، جدول، نمودار.
شابک: ۹۷۸۶۰۰۲۳۸۷۶۰۸
وضعیت‌فهرست‌نویسی: فیپا
یادداشت: کتاب حاضر ترجمه و تلخیص کتاب
"Emery's elements of medical genetics" اثر پیتردی.
ترن‌پنی و شان الارد است.
یادداشت: نمایه
عنوان گسترده: جی‌بی‌اس ژنتیک امری به همراه سوالات چهارگزینه‌ای آزمون علوم پایه پزشکی و دانداپزشکی ۹۲ - ۹۷.
موضوع: ژنتیک پزشکی -- راهنمای آموزشی
موضوع: Medical genetics -- Study and teaching
موضوع: ژنتیک پزشکی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع: Medical genetics -- Examinations, questions, etc.
موضوع: پزشکی -- علوم پایه -- آزمون‌ها و تمرین‌ها
موضوع: Medical sciences -- Examinations, questions, etc.
شناسه‌افزوده: پیری، سیدمحمد
شناسه‌افزوده: ترن‌پنی، پیتر دی.
شناسه‌افزوده: Turnpenny, Peter D.
شناسه‌افزوده: الارد، شان
شناسه‌افزوده: Ellard, Sian
شناسه‌افزوده: امری، آلن ای. اچ.
شناسه‌افزوده: Emery, Alan E. H.
رده‌بندی کنگره: RB۱۵۵/ع۵ج۹ ۱۳۹۸
رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۰۴۲
شماره‌کتابشناسی‌ملی: ۵۶۳۰۰۶۵

نام کتاب: GBS ژنتیک امری
گردآورنده: طاهره عشقی
مدیر تدوین: دکتر سیدمحمد پیری
ناشر: انتشارات تیمورزاده
مدیر تولید فرهنگی: نجمه حسین‌زاده
مدیر تولید فنی و چاپی: مهدی شاه‌محمدی
طراح جلد: واحد طراحی انتشارات تیمورزاده (حمیدرضا غلامی)
کتاب‌آرا: خسرو محمودزاده
نوبت چاپ: اول- ۱۳۹۸
شمارگان: ۱۵۰۰ نسخه
لیتوگرافی، چاپ وصحافی: خجستگان
شابک: ۸-۷۶۰-۲۳۸-۶۰۰-۹۷۸

بهاء: ۳۹هزارتومان

www.Teimourzadeh.com
e-mail:info@teimourzadeh.com
teimourzadehpub
تنها کتاب‌فروشی انتشارات تیمورزاده:
بلوارکشاورز -ابتدای خیابان ۱۶آذر - شماره ۶۸
تلفن: ۸۳ ۳ ۸۳ - ۰۲۱ دورنگار: ۱۲ ۱۱ ۹۷ ۸۸

حقوق این کتاب مشمول قانون حمایت از مؤلفان، مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸/۱۱/۱۱و قانون ترجمه و تکثیر کتاب‌ها، نشریات وآثار صوتی مصوب ۱۳۵۰/۱۰/۶ است. بازنویسی، خلاصه‌برداری یا برداشت بخشی از متن، شکل‌ها و جدول‌های کتاب و انتشار آن در قالب‌کتاب‌های ترجمه، تألیف، خلاصه، آزمون یا نرم‌افزار و نیز تکثیر و تولید دوباره آن به هر شکل و شیوه از جمله چاپی، کپی، صوتی، تصویری و الکترونیکی بدون اجازه کتبی از ناشر پیگرد قانونی دارد.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پیشگفتار

به نام خداوند جان و خرد

ژنتیک پزشکی و ژنتیک انسانی، در خط مقدم تحقیقات پیرامون تنوع و توارث انسان‌ها قرار دارند، درحالی که در پیشرفت سریع زیست شناسی مولکولی، بیوشیمی و زیست شناسی سلولی نیز نقش دارند و از آن بهره می‌برند. به‌ویژه، در دهه آخر قرن ۲۰ و شروع قرن ۲۱ شاهد آغاز پروژه ژنوم انسانی بوده‌ایم که تلاشی هدفمند در جهت تعیین محتوای کامل ژنوم انسان است. ژنوم به زبان ساده به صورت مجموعه اطلاعات ژنتیکی گونه ما که در هر یک از سلول‌های هسته‌دار بدن رمزگردانی می‌شود، تعریف می‌گردد.

همگام با سایر موضوعات زیست‌شناسی نوین، پروژه ژنوم انسانی از طریق فراهم سازی بینش اساسی در مورد بسیاری از بیماری‌ها و پیشبرد تکامل ابزارهای تشخیصی به مراتب بهتر، اقدامات پیشگیری‌کننده و شیوه‌های درمانی در آینده نزدیک، در حال متحول کردن ژنتیک پزشکی و انسانی است. پروژه ژنوم انسانی پس از کامل‌شدن، توالی کامل تمام DNA انسان را در دسترس قرار خواهد داد. آگاهی از این توالی کامل، به نوبه خود، شناسایی تمام ژن‌های انسان را مقدور می‌سازد و درنهایت تعیین این موضوع را که چگونه تنوع در این ژن‌ها در ایجاد سلامت و بیماری نقش دارد، امکان‌پذیر می‌سازد.

در این بین یک جنبه از کار ژنتیک پزشکی که مربوط به تمام طب است، ارزش تأکید دارد: این علم نه تنها بر بیمار بلکه بر کل خانواده نیز متمرکز است. تاریخچه جامع خانوادگی، از گام‌های اولیه مهم در تجزیه و تحلیل هر نوع اختلال است، صرف‌نظر از اینکه ژنتیکی‌بودن این اختلال، شناخته‌شده یا ناشناخته باشد. تاریخچه ژنتیکی، از این جهت اهمیت دارد که می‌تواند نقشی حیاتی در تشخیص داشته باشد، می‌تواند ارثی بودن یک اختلال را نشان دهد، اطلاعاتی پیرامون تاریخچه طبیعی یک بیماری و تنوع در بروز آن فراهم کند و یا طرح توارث را آشکار سازد.

به‌عنوان نمونه زمانی که ویژگی یک بیماری به‌طور منظم از یک نسل به نسل دیگر به ارث می‌رسد، ژن عامل، به‌عنوان یک آلل غالب است در صورتی که صفتی بعد از ازدواج افراد با خویشاوندی نزدیک ظاهر شود احتمالا یک آلل مغلوب است که مستلزم وجود دو نسخه برای بیان فنوتیپ است. تشخیص یک بیماری ارثی، تخمین خطر برای سایر افراد خانواده را مقدور می‌کند تا بتوان اداره و تدبیر مناسب، پیشگیری و مشاوره برای بیمار و خانواده او در نظر گرفت.

از این رو در این کتاب مباحث پایه‌ای و بالینی ژنتیک به‌صورت خلاصه جهت آشنایی کلی با مباحث پایه‌ای و همچنین آمادگی جهت شرکت در آزمون‌های علوم پایه پزشکی و دندان‌پزشکی گنجانده شده است.

طاهره عشقی
بهار ۱۳۹۸

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

در پیشگاه با عظمت

پدر و مادر عزیزتر از جانم

که همچون شمع سحرگهی سوختند تا مرا بسازند، سر تعظیم فرود می‌آورم و بر دستان پرمهر و نوازش‌گرشان جانانه بوسه می زنم و فاش می‌گویم که از جان شیرین، بیشتر دوستشان دارم.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

فهرست مطالب

فصل ۱: مبانی علم ژنتیک ۱

کروموزوم‌ها ۱
چرخه سلولی ۳

فصل ۲: ژنوم انسان ۷

ساختمان DNA ۷
سازمان و ساختمان ژن ۷
ساختار کروموزوم‌های انسان ۹
مبانی علم ژنتیک ۱۰
پرسش‌های فصل ۲ ..... ۱۱

فصل ۳: ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان . ۱۴

آنالیز هریک از توالی‌های DNA و RNA ۱۴
کاوشگرهای اسیدنوکلئیک ۱۶
شیوه‌های آنالیز پروتئین ۱۹
پرسش‌های فصل ۳ ..... ۱۹

فصل ۴: الگوهای توارث تک ژنی ۲۲

اختلالات ژنتیکی با وراثت مندلی ۲۲
هم‌خونی ۲۴
الگوی وراثت اتوزومی غالب ۲۵
نفوذ، شدت بروز و پلیوتروپی ۲۵
وراثت وابسته به X ۲۶
الگوی وراثت اتوزومی کاذب ۲۸
الگوهای وراثتی غیرمعمول ۲۸
موزائیسم ۲۹
وراثت مادری جهش‌های میتوکندریایی ۲۹
پرسش‌های فصل ۴ ..... ۳۰

فصل ۵: جهش و چندشکلی ۳۲

جهش ۳۲
چندشکلی ژنتیکی ۳۴
پرسش‌های فصل ۵ ..... ۳۵

فصل ۶: تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت ۳۷

قانون هاردی – واینبرگ ۳۷
جهش و گزینش ۳۸
رانش ژنتیکی ۳۹
نقشه‌برداری ژنی و پروژه ژنوم انسانی ۴۰
آنالیز پیوستگی چندنقطه‌ای ۴۲

فصل ۷: اصول ژنتیک سلولی بالینی ۴۳

شناسایی کروموزوم ۴۳
ناهنجاری‌های کروموزومی ۴۴

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

ناهنجاری‌های ساختمان کروموزوم‌ها ۴۵
ایزوکروموزوم‌ها ۴۶

فصل ۸: سیتوژنتیک بالینی ۴۸

اختلالات اتوزومی ۴۸
کروموزوم‌های جنسی و اختلالات آنها ۵۰
کروموزوم ۵۱
اختلالات تکامل گنادی و جنسی ۵۲

فصل ۹: بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها ۵۴

آکندروپلازی ۵۴
آلزایمر ۵۴
سرطان ارثی پستان و تخمدان ۵۵
بیماری شارکوت – ماری – توت نوع ۱A (CMT۱A) ۵۵
لوسمی میلوژن مزمن ۵۵
فیبروزکیستیک ۵۶
دیستروفی عضلانی دوشن (DMP) ۵۶
پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی (جهش APC) ۵۶
هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH) ۵۷
سندرم X شکننده ۵۷
کمبود گلوز ۶ – فسفات و دهیدروژناز (جهش G۶PD) ۵۷
بیماری هیرشپرونگ ۵۸
هولوپروزنسفالی (HPT) ۵۸
بیماری‌ها هانتینگتون (جهش HD) ۵۹
دیابت شیرین وابسته به انسولین ۵۹
سندرم مارفان ۵۹
دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NUDDM) ۶۰
بیماری کلیه پلی‌کیستیک (ADPKD) ۶۰
سندرم پرادر–ویلی (pws) ۶۰
رتینوبلاستوم ۶۱
وارونگی جنسی یا جنسیت معکوس ۶۱
کم‌خونی سلول داسی ۶۱
تالاسمی ۶۲
ترومبوفیلی ۶۲
سندرم ترنر (TS) ۶۳
اصول بیماری مولکولی ۶۳
چگونگی ایجاد اختلال در تشـــکیل پروتئین طبیعی همراه با جهش‌ها ۶۵
خصوصیات ساختمان گلوبین در ارتباط با هموگلوبینوپاتی ۶۶
اختلالات ژنتیکی هموگلوبین ۶۶
کم‌خونی‌های همولیتیک ۶۷
هموگلوبین‌هایی با خواص جدید ۶۷
هموگلوبین‌هایی با تغییر میل ترکیبی به اکسیژن ۶۸
واریان های هموگلوبین مرتبط با فنوتیپ‌های تالاسمی ۶۸
انواع mRNA بدون عملکرد ۷۰
پرسش‌های فصل ۹ ..... ۷۱

فصل ۱۰: اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی ۷۵

رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های ژنتیکی ۷۵
ژن‌های اصلاح‌کننده ۷۶
اختلالات اسیدهای آمینه (آمینواسیدوپاتی‌ها) ۷۶
نقایص متابولیسم پورین‌ها ۷۷
بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی ۷۷
موکوپلی‌ساکاریدوزها ۷۸
تحلیل مکملی بیماری‌های ژنتیکی انسان ۷۸
نقایص انتقال غشایی ۷۹
اختلالات پروتئین‌های ساختمانی ۸۰
جهش‌های ژن‌های کلاژنی ۸۲
تعامل بین ژنوم‌های میتوکندریایی و هسته‌ای ۸۶
بیماری‌های فارماکوژنتیک ۸۶
مشکلات ژنتیکی در بیهوشی ۸۷
سایر بیماری‌های فارماکوژنتیک مهم ۸۷
درمان بیماری‌های ژنتیکی ۸۸
درمان اختلالات متابولیسمی ۸۹
ژن‌درمانی ۹۱

فصل ۱۱: ژنتیک سیستم ایمنی ۹۵

انواع ایمنی ذاتی ۹۵
کمپلکس اصلی سازگاری بافتی ۹۶
چندشکلی و توارث هاپلوتیپ‌های HLA ۹۶
اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی ۹۸

فصل ۱۲: ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده ۹۹

آنالیز ژنتیکی صفات کیفی ۹۹
اندازه‌گیری تجمع خانوادگی ۹۹

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

فهرست مطالب و شکل‌ها

ارزیابی سهم نسبی ژن‌ها و محیط در صفات بیماری‌های پیچیده ۱۰۰
تجزیه و تحلیل صفات کمی ۱۰۱
نقشه‌برداری ژنتیکی صفات پیچیده ۱۰۱
بیماری‌های با توارث پیچیده ۱۰۳
پزشکی‌های مادرزادی چندعاملی ۱۰۵

فصل ۱۳: ژنتیک و سرطان ۱۰۷

اساس ژنتیکی سرطان ۱۰۷
تلومرازها و انکوژن‌ها ۱۰۸
ژن‌های سرکوب‌گر تومور ۱۰۸
تغییرات سیتوژنتیکی در سرطان ۱۱۱
سرطان و محیط ۱۱۱
پرسش‌های فصل ۱۳ ..... ۱۱۱

فصل ۱۴: جنبه‌های ژنتیکی تکامل ۱۱۳

نقش ژن‌ها در تکامل ۱۱۳
مرحله اولیه تکامل ۱۱۳
سلول‌های بنیادی و بازسازی ۱۱۴

فصل ۱۵: تشخیص قبل از تولد ۱۱۶

آنالیز کروموزومی بعد از سونوگرافی ۱۱۶
فناوری‌های نوظهور برای تشخیص قبل از تولد ۱۱۶
مشاوره ژنتیکی و ارزیابی خطر ۱۱۹
ژنتیک و جامعه ۱۲۰
پرسش‌های فصل ۱۵ ..... ۱۲۱
نمایه ۱۲۳

فهرست شکل‌ها

شکل ۱ـ۱. مراحل متراکم و بسته‌بندی DNA به صورت کروموزوم. ۱
شکل ۲ـ۱. کروموزوم‌ها براساس موقعیت سانترومر توصیف می‌شوند. ۲
شکل ۳ـ۱. جدایی یک جفت کروموزوم در میوز. A. میوز طبیعی، B. عدم تفکیک در میوز I و C. عدم تفکیک در میوز II. ۴
شکل ۴ـ۱. مراحل میوز. ۵
شکل ۱-۲. سطوح مختلف فشرده شدن کروماتین در یک کروموزوم انسانی. ۱۰
شکل ۲ـ۲. ژنوم میتوکندریایی. ۱۱
شکل ۱ـ۳. لکه‌گذاری ساترن. ۱۶
شکل ۲ـ۳. PCR. ۱۸
شکل ۱ـ۴. نمادهای مورد استفاده برای نمایش افراد، روابط خویشاوندی. ۲۳
شکل ۱ـ۱۰. عملکرد فراورده‌های ژن CFTR در کنترل و ورود و خروج یون‌ها از عرض غشا. ۸۱

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱ مبانی علم ژنتیک

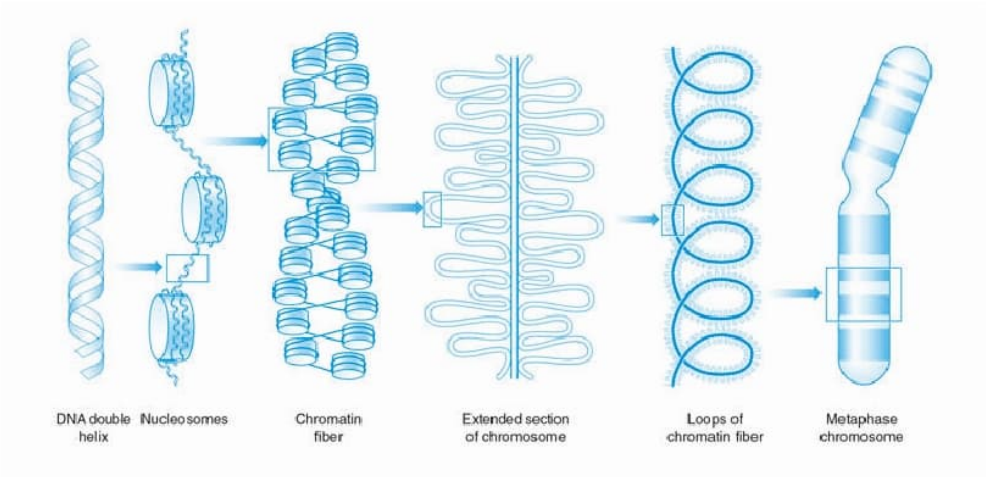
کروموزوم‌ها

به هنگام تقسیم سلول، کروماتین موجود در هسته شکل همگن خود که مشخصه مرحله خارج از تقسیم است از دست داده، متراکم شده و به اندام‌هایی میله‌ای‌شکل به نام کروموزوم تبدیل می‌شود (کروم = رنگ + سوما = جسم).

کروماتین از اسید دزوکسی ریبونوکلئیک (DNA) و پروتئین‌های کروموزومی تشکیل یافته است و ژن‌ها، که واحدهای اطلاعاتی وراثتی است، در DNA کروموزومی کدگذاری می‌شوند (شکل ۱-۱). کروماتین به دو شکل یوکروماتین (روشن رنگ می‌شوند و حاوی ژن‌های فعالند) و هتروکروماتین (تیره و حاوی توالی غیرفعالند) دیده می‌شود. محل قرار گرفتن ژن بر روی کروموزوم «**لوکوس**» ژن گفته می‌شود.

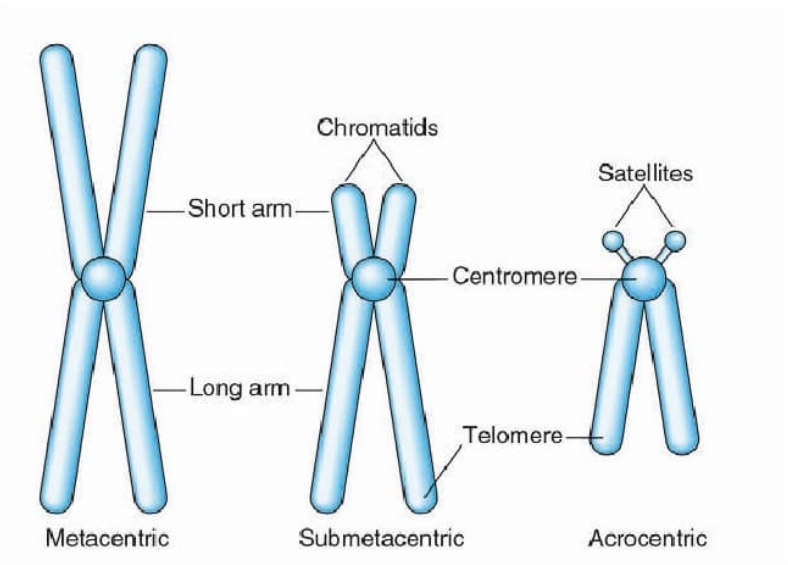
علم مطالعه کروموزوم‌ها و ساختمان وچگونگی به وراثت رسیدن آنها، «**سیتوژنتیک**» نامیده می‌شود.

به سلول‌های تشکیل‌دهنده بدن به استثناء سلول‌های رده زایا، سلول‌های سوماتیک گفته می‌شود. سلول‌های سوماتیک ۴۶ کروموزومی (شامل ۲۳ جفت کروموزوم) هستند. ۲۲ جفت از آنها در مرد و زن مشابه هستند و به کروموزوم‌های اتوزوم معروفند.



شکل ۱-۱. مراحل متراکم و بسته‌بندی DNA به صورت کروموزوم.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۲ـ۱. کروموزوم‌ها براساس موقعیت سانترومر توصیف می‌شوند.

جفت ۲۳، کروموزم‌های جنسی نام دارند و در زن به‌صورت xx و در مرد به‌صورت xy است (کروموزوم Y تعیین‌کننده جنسیت است نه X). اعضا هر جفت کروموزوم، هومولوگ نامیده می‌شود. در جنس مرد، اعضا جفت کروموزوم جنسی، مشابه نیستند. اعضای هر جفت کروموزوم اطلاعات ژنتیکی قابل قیاسی را دربردارند، یعنی از لوکوس‌های ژنی یکسان با ترکیبی مشابه تشکیل شده‌اند؛ اگرچه ژن‌های هرلوکوس که «آلل» نامیده می‌شوند ممکن است یکسان یا متفاوت باشند.

راحت‌ترین حالت برای آنالیز کروموزوم‌ها در مراحل متافاز و پرومتافاز میتوز است و مشاهده می‌شود که هر کروموزوم از ۲ کروماتید یا کروماتید خواهری که حاصل همانندسازی در مرحله S چرخه سلول می‌باشد، تشکیل یافته است که در محل سانترومر به هم متصل‌اند. به‌عنوان یک استاندارد سیتولوژیک کروموزوم‌ها را به ۲ بازوی p (کوچک) و q (بزرگ) تقسیم می‌کنند. به انتهای هر کدام از این بازوها تلومر گفته می‌شود که باعث حفظ ساختمان کروموزوم می‌شود. در هر چرخه سلولی به‌وسیله تلومراز جایگزین می‌شود (کوتاه شدن تلومر سبب پیری و نابودی کروموزوم می‌شود). کروموزوم‌ها از نظر موقعیت سانترومر به ۴ دسته تقسیم می‌شوند (شکل ۲-۱).

۱. **متاسانتریک:** سانترومر مرکزی و بازوهای مساوی
۲. **ساب متاسانتریک:** سانترومر خارج مرکز و بازوهای نامساوی
۳. **آکروسانتریک:** سانترومر در نزدیکی یکی از دو انتها (مانند کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲) دارای ماهواره (ضمائم ساقه‌مانند)
۴. **تلوسانتریک:** سانترومر کاملاً انتهایی بوده و فقط دارای یک بازوست (p یا q) که این نوع در انسان وجود ندارد.

نکته: کروموزوم‌های آکروسانتریک، توده‌های کروماتینی کوچک و متمایزی به نام ماهواره دارند که به‌وسیله ساقه‌های باریکی به بازوهای کوتاه آنها متصل شده است. ساقه‌های این ۵ جفت کروموزوم آکروسانتریک حاوی صدها نسخه از ژن‌های کدکننده RNA ریبوزومی هستند.

تعیین هویت کروموزومی

در گذشته کروموزوم‌ها فقط براساس طول کلی و موقعیت سانترومرشان به ۷ دسته (A تا G) تقسیم می‌شدند. امروزه کروموزوم‌ها را با روش‌های کاریوتایپینگ بررسی می‌نمایند. با این تکنیک‌ها تمام ۲۴ کروموزوم قابل شناسایی‌هستند ولی تنها ناهنجاری‌های کروموزومی آشکار می‌شود و نه ناهنجاری‌های ژنی. روش معمول برای آنالیز کروموزوم‌ها، رنگ‌آمیزی آنها است که شامل روش‌های زیر می‌باشد:

G - banding با استفاده از رنگ گیمسا
Q - banding: استفاده از روش رنگ‌آمیزی کیناکرین موستارد،

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کروموزوم‌ها را در الگوهایی ویژه از نوارهای شفاف و کدررنگ می‌گیرند. نوارهای شفاف Q به‌طور تقریباً دقیق منطبق بر نوارهای تیره G است. در این روش به میکروسکوپ فلورسنت نیازمندیم.

C - banding: به‌طور اختصاصی سبب رنگ گرفتن سانترومر و هتروکروماتین می‌شود (بخش‌های هتروکروماتین در هنگام اینترفاز فشرده‌تر از یوکروماتین باقی می‌مانند و در فاز S چرخه سلولی بسیار دیر دچار همانندسازی می‌شوند).

چرخه سلولی

چرخه سلولی از ۲ بخش اینترفاز و میتوز تشکیل شده است. بلافاصله بعد از میتوز، مرحله G_1 قرار دارد. پس از G_1 سلول وارد فاز (S) سنتز می‌شود. در طی این مرحله هر کروموزوم که در مرحله G_1 یک مارپیچ دوگانه منفرد DNA بوده، همانندسازی کرده و به‌صورت کروموزوم دوکروماتیدی در می‌آید.

به چرخه سلولی در فازهای $G_2/S/G_1$، اینترفاز گفته می‌شود.

در طول هر کروموزوم صدها تا هزاران محل همانندسازی DNA شروع به فعالیت می‌کنند هر سگمان کروموزومی، زمان نسخه‌برداری خاصی در طی فاز ۶ تا ۸ ساعته S دارد. یکی از کروموزوم‌های X با تأخیر همانندسازی می‌کند که این کروموزوم X غیرفعال کروماتین جنس یا جسم بار را تشکیل می‌دهد. بنابر این پس از اتمام فاز S، محتوای DNA سلول دو برابر شده است و سلول وارد مرحله کوتاهی به نام G_2 می‌شود. در سرتاسر چرخه سلولی، اسیدهای ریبونوکلئیک و پروتئین‌ها تولید می‌شوند و سلول به‌تدریج بزرگ شده و نهایتاً قبل از میتوز مرحله G_2 خاتمه یافته و کروموزوم‌ها شروع به متراکم شدن می‌کنند. در سلول‌هایی مثل سلول‌های اپیدرمی پوست و سلول‌های پوشاننده دستگاه گوارش که به‌طور مداوم در حال تکثیر هستند، اینترفاز ۱۶ تا ۲۴ ساعت طول می‌کشد؛ درحالی‌که طول مدت میتوز فقط ۱ تا ۲ ساعت است. پس میتوز کوتاه‌ترین مرحله در چرخه سلولی است.

در سلول‌هایی که سرعت تکثیر کمتری دارند، چرخه سلولی ماه‌ها به طول می‌انجامد و سلول‌هایی مانند نورون‌ها و گلبول‌های قرمز، پس از تمایز هرگز تکثیر نمی‌شوند، بلکه به‌طور دائم G_1 (در فازی که به G_0 معروف است) گیر می‌افتند.

میتوز

کروموزوم در ابتدا تقسیم میتوز از یک جفت کروماتید خواهری متصل در محل سانترومر تشکیل شده است. فرایند میتوز فرایندی پیوسته است ولی ۵ مرحله در آن قابل تشخیص می‌باشد:

۱. **پروفاز:** آغازگر میتوز بوده و با تراکم تدریجی کروموزوم‌ها و تحلیل و سپس ناپدید شدن هستک‌ها و بالاخره آغاز تشکیل «دوک میتوزی» مشخص می‌شود «**سانتریول**»**ها** (یا سانتروزوم‌ها) نیز به‌تدریج به‌سمت قطبین حرکت می‌کنند.

۲. **پرومتافاز:** وقتی غشا هسته از بین برود، به نحوی که کروموزوم‌ها اجازه انتشار در سلول و اتصال به میکروتوبول‌های دوک میتوزی را یابند، سلول وارد مرحله پرومتافاز می‌شود. کروموزوم به‌واسطه ساختمان تخصص‌یافته‌ای تحت عنوان «**کنیتوکر**»[1] که در ۲ طرف سانترومر هر کروموزوم قرار گرفته است به دوک متصل می‌شود.

۳. **متافاز:** کروموزوم‌ها در این مرحله به حداکثر فشردگی رسیده و در قسمت استوایی سلول با ترتیب قرار می‌گیرند.

۴. **آنافاز:** دو کروماتید خواهری از ناحیه سانترومر از هم جدا شده به‌سمت قطبین حرکت می‌کنند.

۵. **تلوفاز:** تراکم کروموزوم‌ها در طی تلوفاز به‌تدریج کم شده و غشا هسته شروع به تشکیل در اطراف هر کدام از هسته‌های ۲ سلول دختر کرده، به‌تدریج هسته شکل اینترفازی خود را به‌دست می‌آورد. در انتها سیتوپلاسم با فرایندی تحت عنوان «**سیتوکینز**»[2] که هم‌زمان با مراحل آخر میتوز است تقسیم می‌شود.

میوز

تقسیمی که طی آن سلول‌های دیپلوئید رده زایا، سلول‌های جنسی تک‌کروموزومی (گامت‌های هاپلوئید) را به وجود می‌آورند، که خود از ۲ تقسیم میوز پی‌درپی تحت عنوان میوز I و میوز II تشکیل شده است.

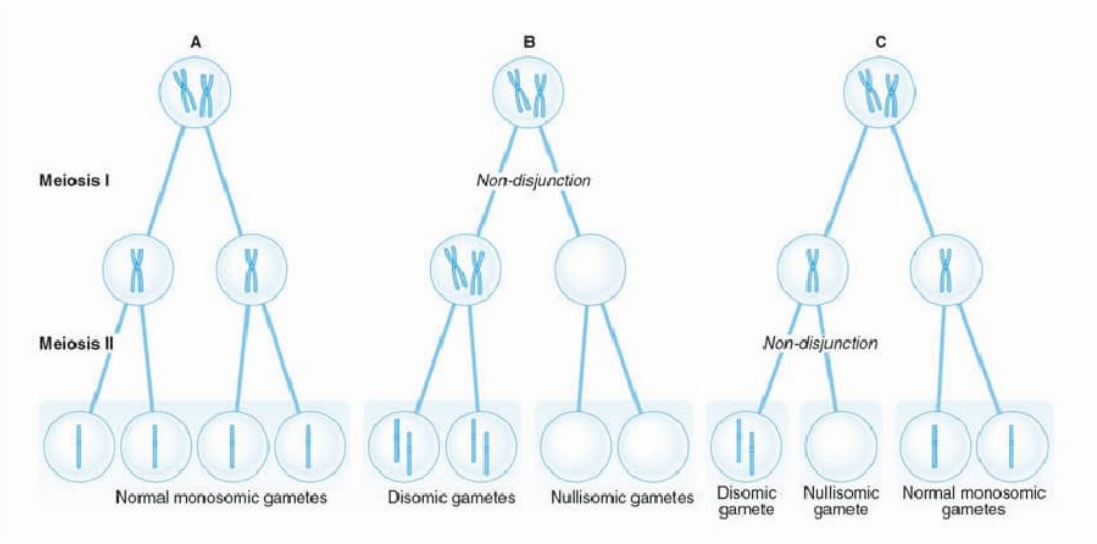
میوز I تحت عنوان «تقسیم کاهشی»[3] شناخته می‌شود، چون در آن عدد کروموزومی از جفت کروموزومی (دیپلوئید) به تک‌کروموزومی (هاپلوئید) تبدیل می‌شود. به این ترتیب که کروموزوم‌های هومولوگ در پروفاز میوز I جفت شده و در آنافاز میوز I جدا می‌شوند. سلول‌هایی که میوز انجام می‌دهند.

تقسیم میوز شامل یک‌بار نسخه‌برداری از DNA و ۲ بار جدا شدن کروموزومی (میوز I و میوز II) است.

در مرد به نام اسپرماتوسیت اولیه و در زن به نام اووسیت اولیه هستند. در زمینه جفت شدن کروموزوم‌های هومولوگ این نکته قابل توجه است که کروموزوم‌های X و Y اگرچه هومولوگ نیستند اما دارای قطعات همتایی در انتهای بازوی کوتاه و بلند خود هستند که

1. Kinetochore
2. Cytokinesis
3. Reduction division

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۳ـ۱. جدایی یک جفت کروموزوم در میوز. A. میوز طبیعی، B. عدم تفکیک در میوز I و C. عدم تفکیک در میوز II.

در این نواحی با هم جفت می‌شوند. میوز IIنیز در پی میوز I بدون همانندسازی DNA رخ می‌دهد (شکل ۳-۱ و شکل ۴-۱).

نوترکیبی[1]

پدیده کراسینگ اور که فرایند مبادله قطعات هومولوگ DNA بین کروماتیدهای غیرخواهری زوج کروموزوم همتا است در میوز I رخ داده، سبب ایجاد تنوع در گامت‌ها می‌شوند. نارسایی در نوترکیبی صحیح می‌تواند منجر به عدم تفکیک صحیح کروموزومی در میوز I شود (مانند سندرم داون).

میوز I

پروفاز I: پروفاز میوز I فرایند پیچیده ای می‌باشد که از چند جهت با پروفاز میتوز تفاوت دارد. خود از چند مرحله تشکیل شده است:

۱. **لپتوتن:** کروموزوم‌های همانندسازی شده در مرحله S، شروع به متراکم شدن می‌کنند.

۲. **زیگوتن:** کروموزوم‌های همتا به‌طور دقیقی شروع به جفت شدن می‌کنند (تشکیل سیناپس) و سبب کنار هم قرار گرفتن توالی‌های مشابه DNA در تمام طول کروموزوم‌ها می‌شوند. کروموزوم‌ها در این مرحله در بعضی نقاط طول کروموزومی به‌وسیله کمپلکس سیناپسی کنار هم قرار می‌گیرند که ساختمانی روبانی‌شکل سه‌قسمتی حاوی پروتئین است. این کمپلکس سیناپسی برای فرایند نوترکیبی ضروری می‌باشد.

۳. **پاکیتن:** سیناپس کامل شد. و جفت کروموزوم‌های همتای سیناپتیک به‌صورت بی‌والان یا تنزاد ظاهر می‌شوند. کراسینگ اور در این مرحله رخ می‌دهد.

٤. **دیپلوتن:** به‌دنبال نوترکیبی، سیناپس از بین رفته و کروموزوم‌های هومولوگ از یکدیگر جدا می‌شوند اما سانترومرها دست‌نخورده باقی می‌مانند. سرانجام بی‌والان‌ها تنها در نقطه‌ای به نام کیاسماتا کنار هم باقی می‌مانند که محل کراسینگ آور است (تعداد متوسط کیاسماتا در اسپرماتوسیت‌ها ۵۰ عدد است).

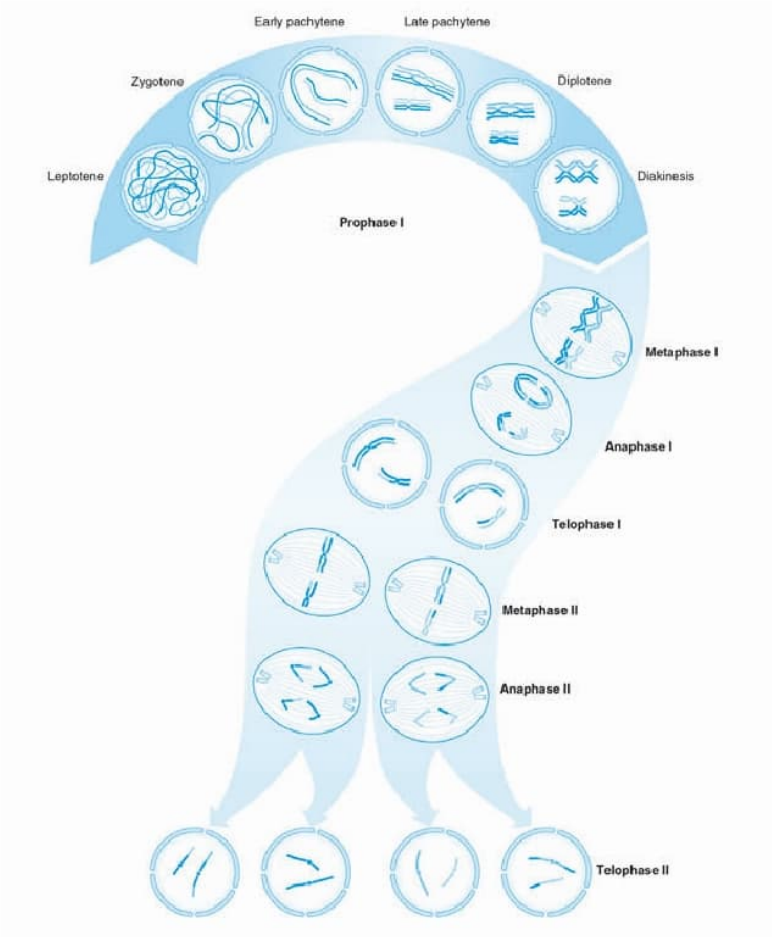
۵. **دیاکینز:** حداکثر تراکم کروموزوم

- **متافاز I:** با ناپدید شدن غشاء هسته مشخص می‌شود. کروموزوم‌های هومولوگ جفت شده در امتداد صفحه استوایی ردیف می‌شوند.
- **آنافاز I:** تعداد کروموزومی نصف شده عدد کروموزومی هاپلوئید می‌شود. پرخطاترین مرحله میوز I، آنافاز I است. در پدیده‌ای به نام «عدم تفریق صحیح کروموزومی[2]» دو کروموزوم همتا بیشتر به طرف یکی از قطب می‌رود تا به طرف قطبین مخالف.
- **تلوفاز I:** دو سری کروموزوم هاپلوئید در ۲ قطب مخالف سلول‌اند.

1.. Recombination

2. Nondisjunction

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۴ـ۱. مراحل میوز.

سلول بعد از تلوفاز I به دو سلول دختر هاپلوئید تقسیم شده وارد اینترفاز میوز می‌شود. این اینترفاز کوتاه بوده و فاقد مرحله S است.

میوز II

مشابه میتوز بوده با این تفاوت که سلول‌های وارد شده به میوز II هاپلوئیداند.

طبق قانون احتمالات در میوز احتمال ایجاد ۲۳۲ سلول جنسی متفاوت وجود دارد اما عدد واقعی بسیار بیشتر است که علت آن پدیده کراسینگ اور می‌باشد.

گامت‌زایی در انسان

سلول‌های لایه زایا ابتدایی در هفته ۴ نمو جنینی در آندودرم کیسه زرده قابل تشخیص‌اند که در طی هفته ۶ جنینی به نواحی تناسلی مهاجرت می‌کنند.

اسپرماتوگرافی (در طی میتوز) ← اسپرماتوسیت اولیه (در طی میوز I) ← اسپرماتوسیت ثانویه (در طی میوز II) ← اسپرماتید

فرایند اسپرم‌زایی در انسان ۶۴ روز به طول می‌انجامد.

اووسیت اولیه ← در مرحله پروفاز I متوقف می‌شود.

اووسیت ثانویه ← در مرحله متافاز II متوقف می‌شود.

تکمیل میوز II در گرو انجام لقاح است.

اووگونی: تخمک‌زایی

لقاح

در لوله‌های رحمی در روز اول و بیشتر پس از تخمک‌گذاری رخ

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

می‌دهد. کروموزوم‌های تخمک و اسپرم به‌صورت «**پیش‌هسته**»[1] در می‌آیند که هر کدام با یک غشا هسته احاطه شده‌اند. با نزدیک شدن پیش‌هسته‌ها زیگوت تشکیل می‌شود.

به‌طور کلی میتوز و میوز ۲ تفاوت عمده دارند:

۱. سلول‌های حاصل از میتوز یک سلول دیپلوئید، دیپلوئیدی است، درحالی‌که سلول‌های حاصل از میوز یک سلول دیپلوئید، هاپلوئیدند.

۲. میتوز یک مرحله دارد، میوز دو مرحله است.

1. Pronucleus

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۲

ژنوم انسان

ساختمان DNA

DNA ماکرومولکولی متشکل از ۳ واحد می‌باشد. این واحدها عبارتند از: یک قند ۵ کربنی دئوکسی ریبوز، یک گروه فسفات و باز نیتروژنی. در DNA بازها از نوع پورین (A, G) و یا پیریمیدین (C, T) هستند. در ساختمان پلی‌نوکلئوتیدی واحدهای دئوکسی ریبوز مجاور هم به‌وسیله پیوند فسفودی‌استری به هم متصل شده‌اند. پیوند فسفودی‌استری، کربن ۵ از یک مولکول قند را به کربن ۳ از مولکول قند مجاور متصل می‌کند.

ساختمان طبیعی DNA به‌صورت یک مارپیچ دوگانه[1] شبیه به نردبان مارپیچی راست‌گرد است که در آن زنجیره‌های پلی‌نوکلئوتیدی به‌وسیله پیوندهای هیدروژنی میان بازها به هم متصل شده‌اند. پیوند بازهای مکمل A و T توسط ۲ باند هیدروژنی و پیوند بازهای مکمل سیتوزین و گوانین توسط ۳ باند هیدروژنی ایجاد می‌شود که به‌صورت A=T و C=Gاند. چنین ساختمانی توسط james watson، crck Franis در سال ۱۹۵۳ توصیف شد.

اصل مرکزی: DNA، RNA، پروتئین

اطلاعات ژنتیکی کدشده در DNA به‌وسیله اسید ریبونوکلئیک (RNA) به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. توالی RNA، توالی اسیدهای آمینه زنجیره پلی‌پپتیدی را تعیین می‌کند و پروتئین‌های اختصاصی در سنتز و متابویسم DNA و RNA نقش دارند. در بیولوژی مولکولی به این جریان اطلاعات، اصل مرکزی (dogma cental) گفته می‌شود.

1. Double Helix

نکته

- تفاوت‌های مولکول‌های RNA و DNA: ۱) قند موجود در RNA قند ریبوز است. ۲) در RNA به‌جای باز تمین (T)، باز یوراسیل U وجود دارد. ۳) RNA مولکولی تک‌رشته می‌باشد.

ترجمه اطلاعات mRNA در ریبوزوم‌ها رخ می‌دهد که از تعداد زیادی پروتئین و RNA ریبوزومی (rRNA) تشکیل شده‌اند. این عمل ترجمه نیاز به نوع سومی از RNA به نام t-RNA است که بین توالی بازی کدشده در mRNA و توالی اسید آمینه‌ای پروتئین ارتباط برقرار می‌کند.

سازمان و ساختمان ژن

ژن، قطعه‌ای از DNA است که از رمزهای توالی اسید آمینه یک رشته پلی‌پپتیدی (اگزولو) و توالی‌های تنظیم‌کننده ضروری برای بیان ژن تشکیل شده است. اینترون‌ها توالی‌های فاقد رمزی هستند که در بین قسمت‌های کدکننده یک ژن قرار داشتند و در هسته کپی‌برداری می‌شوند ولی در mRNA بالغ حذف می‌گردند، اگزون‌ها توالی اسید آمینه‌ها را معین می‌کنند. اگرچه تعدادی از ژن‌های ژنوم انسان فاقد اینترون هستند، اینترون‌ها در اکثر ژن‌های انسان دیده می‌شوند. محصول ژن یک پلی‌پپتید یا RNA دارای کارکرد است.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

در انتهای ´۵ ژن ناحیه پیشبر (promoter) وجود دارد که مسئول شروع مناسب نسخه‌برداری است. به‌علاوه در ژنوم عناصر تنظیمی دیگری شامل تقویت‌کننده‌ها[1]، خاموش‌کننده‌ها[2] و نواحی کنترل‌کننده لوکوسی[3] وجود دارند که جهش در این مناطق می‌تواند سبب اختلال در بروز طبیعی ژن شود. در انتهای ۳ ژن یک ناحیه ترجمه نشده مهم وجود دارد که حاوی یک سیگنال برای اظافه شدن یک سکانس از باقی‌مانده‌های آدنوزین، به‌نام دم پلی A[4]، به انتهای mRNA بالغ است.

خانواده‌های ژنی

ژن‌هایی که دارای توالی شبیه به هم DNA هستند به‌عنوان خانواده‌های ژنی شناخته می‌شوند. یک خانواده ژنی مهم از ژن‌های کدکننده زنجیره‌های هموگلوبین شامل دسته‌های ژنی آلفاگلوبین و بتاگلوبین تشکیل شده است. که به‌ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۱۱ و ۱۶ قرار دارند. هریک از ژن‌های عملکردی گلوبین دارای اینترون در جایگاه‌های مشابه‌اند.

چند ژن گلوبین هیچ RNA یا فراورده پروتئینی تولید نمی‌کنند، به این گونه ژن‌ها که شبیه ژن‌های شناخته شده بوده اما فعالیتی ندارند، «**ژن‌های کاذب**»[5] گفته می‌شود. که ممکن است طی تکامل توسط فرایندی به نام «**جابه‌جاشدگی وارونه**»[6] ایجاد شده باشند در این فرایند، یک نسخه DNA از روی mRNA ساخته شده و مجدداً به ژنوم می‌پیوندد. در این صورت این ژن‌ها فاقد اینترون هستند.

بزرگ‌ترین خانواده ژنی در ژنوم انسان، «**ابرخانواده ایمونوگلوبولین**»[7] است که تشابه توالی کمتری داشته اما از لحاظ عملکردی مهم مرتبطند و Domain ساختاری مشابه دارند و شامل ژن‌هایی هستند که بر روی کروموزوم‌های ۲، ۱۴ و ۲۲ قرار گرفته‌اند و زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلوبولین‌ها را کد می‌کنند، ژن‌های سازنده کمپلکس سازگاری بافتی HLA که بر روی کروموزوم ۶ قرار دارند و یا ژن‌های روی کروموزوم‌های ۷ و ۱۴ که گیرنده‌های سلول‌های T را کد می‌کنند. علاوه بر یک ابرخانواده Ig، خانواده ژنی کلاسیک وجود دارد که تشابه توالی زیادی دارند.

مثال: ژن کدکننده rRna و tRna

1. Enhancer
2. Silencers
3. Locus Control Regions (CCRs)
4. Pohy A Tail
5. Psuedogenes
6. Retro Transposition
7. Immonoglobulin Super

نسخه‌برداری[8]

نسخه‌برداری از ژن‌های کدکننده پروتئین توسط RNA پلیمراز II، نرسیده (upstream) به اولین توالی کدکننده، جایی که با انتهای ۵ فراورده RNA نهایی مطابقت دارد شروع می‌شود. سنتز نسخه RNA اولیه (primary) در جهت ۵ به ۳ است؛ درحالی‌که جهت رشته‌ایی از ژن که از روی آن نسخه‌برداری می‌شود، ۳ به ۵ است. نسخه‌برداری در سرتاسر طول ژن شامل هم اینترون و هم اگزون ادامه می‌یابد. نسخه RNA اولیه با اضافه شدن کلاهک (cap) به انتهای ´۵ RNA و برش خوردن انتهای ۳ در نقطه‌ای خاص، پایین‌تر (downstream) از انتهای اطلاعات کدکننده پردازش می‌شود. به‌دنبال این برش، دم پلی A به انتهای ´RNA۳ افزوده می‌شود که به نظر می‌رسد باعث افزایش پایداری RNA می‌شود. محل نقطه پلی‌آدنیله شدن تا حدی توسط توالی AAUAAA مشخص می‌شود که معمولاً در قسمت ترجمه نشده ´۳ نسخه RNA وجود دارد. این اصلاحات پس‌ترجمه‌ای در هسته رخ می‌دهند. فرایند processing Rna و Rna splicing نیز در هسته رخ می‌دهد به این ترتیب RNA پردازش شده،به نام mRNA وارد سیتوپلاسم می‌شود تا عمل ترجمه در آنجا صورت گیرد.

ترجمه[9]

در سیتوپلاسم به‌واسطه عمل tRNAها که هر کدام برای اسید آمینه معین اختصاصی هستند. اسید آمینه‌های صحیح در طول رشته RNA الگو قرار می‌گیرند و به این ترتیب رشته پلی‌پپتیدی در حال رشدی شکل می‌گیرد. سنتز پروتئین روی ریبوزوم‌ها انجام می‌شود. به گروهی از ریبوزوم‌ها که به mRNA متصل می‌شوند پلی‌ریبوزوم گویند. کلید ترجمه، رمزهای ۳ نوکلئوتیدی مجاور در mRNA هستند که «کدون»[10] نام دارند. در کل ۳۴ کدون برای ۲۰ اسید آمینه وجود دارد. یعنی هر اسید آمینه بیش از یک کدون دارد. در این میان تنها متیونین و تریپتوفان فقط یک کدون اختصاصی دارند. ۳ کدون از این ۶۴ کدون به‌دلیل خاتمه عمل ترجمه (کدون‌های بی‌معنی) نامیده می‌شوند. (UAA، UAG، UGA) کدون آغازگر در هر رشته پلی‌تیپیدی AUG است که متیونین را کد می‌کند.

پروتئین‌ها از انتهای آمینی به‌سمت انتهای کربوکسیلی ساخته می‌شوند و mRNA در جهت ´۵ به ´۳ ترجمه می‌شود.

پس از ترجمه رشته پلی‌پتیدی دچار تغییراتی چون تاخوردن، تشکیل ساختار سه‌بعدی، پیوند با رشته‌های دیگر، اضافه شدن

8. Transcription
9. Translation
10. Kodon

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

گروه‌های شیمیایی، برش و غیره قرار می‌گیرند.

تمام پیشبرهای ژنی حاوی (TATA box و CAT box) نیستند؛ به‌خصوص ژن‌هایی که به‌طور ذاتی در بیشتر یا تمام بافت‌ها بیان می‌شوند فاقد این اجزاء هستند. پیش‌برهای این ژن‌ها، حاوی درصد بالایی از سیتوزین و گوانین نسبت به DNA مجاور هستند. چنین پیش‌برهای غنی از سیتوزین و گوانین در نواحی از ژنوم به نام جزایر قرار گرفته‌اند. برخی از این نواحی برای اتصال عوامل نسخه‌برداری به‌کار می‌روند.

علاوه بر نواحی پیش‌بر، توالی‌های دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند کارایی نسخه‌برداری را تحت تأثیر قرار دهند مانند تقویت‌کننده‌ها (enhancers) که معمولاً چندین کیلوباز دورتر از ژن قرار گرفته و نسخه‌برداری را تحریک می‌کنند. تقویت‌کننده‌ها برخلاف پیشبرها مستقل از موقعیت و جهت هستند و می‌توانند هم در قسمت ۵ و هم ۳ ناحیه شروع نسخه‌برداری قرار داشته باشند. تقویت‌کننده‌ها فقط در انواع خاصی از سلول‌ها عمل می‌کنند و بنابراین به نظر می‌رسد در ایجاد اختصاصیت بافتی و یا سطح بیان بسیاری از ژن‌ها به همراه عوامل نسخه‌برداری نقش داشته باشند. در مورد ژن β-گلوبین، چندین تقویت‌کننده اختصاصی بافت، هم در خود ژن و هم در نواحی پهلویی وجود دارند. تعامل تقویت‌کننده‌ها با پروتئین‌های خاصی منجر به افزایش نسخه‌برداری می‌شود. علاوه بر تقویت‌کننده‌ها عناصر تنظیم‌کننده منفی یا خاموش‌کننده‌ها نیز وجود دارند که از رونویسی ممانعت می‌کنند.

نسخه RNA اولیه از ژن β-گلوبین حاوی ۲ اگزون است که تقریباً ۱۰ و ۸۵۰ جفت باز طول دارند و لازم است قطعه میانی حذف شده و مجدداً به یکدیگر متصل شوند (RNA splicing). این فرایند به‌وسیله توالی‌های خاصی از DNA هدایت می‌شوند که در هر دو انتهای ۵ و ۳ اینترون‌ها قرار دارند. توالی واقع در انتهای ۵، حاوی ۹ نوکلئوتید است که ۲ تا از آنها (یعنی دی‌نوکلئوتید GT) درست در مجاورت ناحیه برش قرار گرفته و در تمام ژن‌ها مشترک هستند. توالی واقع در قسمت ۳ اینترون، حاوی حدود یک دوجین نوکلئوتید است که ۲ تا از آنها (یعنی دی‌نوکلئوتید AG) درست مرز اینترون / اگزون قرار گرفته و برای انجام فرایند به‌طور صحیح الزامی هستند. اهمیت پزشکی این فرایند با این واقعیت مشخص می‌شود که مختل شدن آن در اثر جهش‌های درگیرکننده توالی‌های محافظت شده در مرز اینترون / اگزون (یعنی دی‌نوکلئوتیدهای GT وAG) با اختلال در تولید mRNA همراه هستند.

ساختار کروموزوم‌های انسان

هر مولکول DNA در کمپلکسی به همراه پروتئین‌های هیستونی و پروتئین‌های اسیدی غیرهیستونی به نام «کروماتین» قرار دارد. اکتامر هیستونی متشکل از ۲ نسخه از ۴ هیستون مرکزی H_2A و H_2B، H_3 و H_4 است که در مرکز قرار داشته و قطعه‌ای از DNA به طول ۱۴ نوکلئوتید، اندکی کمتر از ۲ دور کامل، به دور آن می‌پیچد، بعد از آن قطعه‌ای ۶۰-۲۰ جفت بازی از DNA به نام "DNA حائل"[1] این مجموعه را به مجموعه بعدی متصل می‌کند. هر کمپلکس DNA با هسته هیستونی را نوکلئوزومی می‌نامند که واحد ساختمانی پایه کروماتین است. H1 به لبه هر نوکلئوزوم در ناحیه حائل بین نوکلئوزومی متصل می‌شود. DNA هسته نوکلئوزومی به همراه منطقه حائل از ۲۰۰ جفت باز تشکیل می‌شود. سومین پیچش نوکلئوزوم به‌صورت مسیر کروماتینی وجود دارد که لوپ‌های بلند را برای اسکلت پروتئین‌های غیرهیستونی اسیدی تشکیل می‌دهند که به این ساختار مدل سولنوئیدی گفته می‌شود که زیر میکروسکوپ نوری مشخص است.

کروموزوم میتوکندریایی

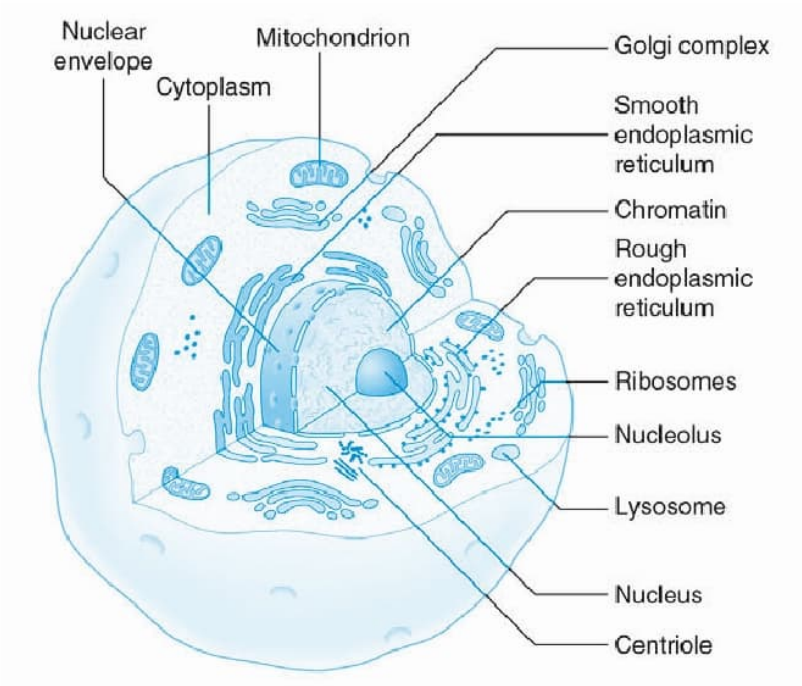
ژن‌های میتوکندریایی در سیتوپلاسم و داخل میتوکندری قرار داشته و به‌صورت مولکول‌های DNA حلقوی کوچکی هستند که وراثت مادری است. هرچند محصولات این ژن‌ها در میتوکندری به‌کار می‌روند، بیشتر پروتئین‌های یافت‌شده در میتوکندری، محصول ژن‌های هسته‌ای هستند. مولکول‌های DNA میتوکندریایی فقط ۱۶ کیلوباز طول دارند. ژنوم mtDNA بسیار متراکم است، دربرگیرنده DNA تکراری اندکی بوده و ۳۷ ژن را کد می‌کند که شامل دو نوع Rna ریبوزومی، ۲۲ مولکول Rna ناقل و ۱۳ زیرواحد پروتئینی آنزیمی مثل سیتوکروم b و سیتوکوروم اکسیداز است (شکل ۲-۲).

سازمان‌یابی ژنوم انسان

در انسان کمتر از ۱۰درصد DNA در ژنوم، ژن‌ها را کد می‌کند و تنها ۱/۲ تا ۳/۴ طول ژنوم شامل DNA تک‌نسخه‌ای است و باقی‌مانده ژنوم حاوی رده‌های متعددی از DNA تکرارشونده است. انواع گوناگون توالی‌های تکراری DNA شناخته شده‌اند. بیشتر DNA تک‌نسخه‌ای به‌صورت توالی‌های کوتاه (چندین کیلوباز یا کمتر) است که فواصل آنها، اعضا خانواده‌های متعدد DNA تکراری جا گرفته‌اند. یک ویژگی مفید متمایزکننده بین انواع خانواده‌های DNA تکراری این است که آیا توالی‌های تکراری در یک یا چند جا جمع شده‌اند یا این‌که در طول ژنوم و در فواصل توالی‌های تک‌نسخه‌ای پخش هستند نوع اول ۱۰ تا ۱۵درصد ژنوم را تشکیل می‌دهند و به انواع مختلف چنین تکرارهایی، DNA ماهواره‌ای[2] گفته می‌شود؛ چون بسیاری از این تکرارها را می‌توان توسط سانتریفور به‌صورت قطعات شبه‌ماهواره‌ای از بقیه ژنوم جدا کرد.

1. Spacer segment of DNA
2. Saelite Dna

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۱-۲. سطوح مختلف فشرده شدن کروماتین در یک کروموزوم انسانی

آرایش‌های طولانی از چنین تکرارهایی در نواحی هتروکروماتینی واقع در قسمت پروگزیمال بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱، ۹ و ۱۶ تقریباً تمام طول سال بازوی بلند کروموزوم Y دیده می‌شوند یک خانواده دیگر از این توالی‌های تکراری، ماهواره‌ای، در ناحیه سانترومری کروموزوم‌های انسانی وجود دارند که در عملکرد صحیح سانترومر در زمان جدا شدن کروموزوم‌ها در تقسیم‌های میتوز و میوز نقش دارند.

چنانچه گفته شد علاوه بر DNAهای ماهواره‌ای، گروه عمده دیگری از DNA تکراری در ژنوم به‌صورت پراکنده قرار گرفتند که از بین آنها ۲ خانواده قابل توجه هستند؛ چون درصد قابل توجه‌ای از ژنوم را تشکیل می‌دهند و علاوه بر این در بیماری‌های ژنتیکی نقش دارند. توالی هسته‌ای پراکنده کوتاه SINES و توالی هسته‌ای پراکنده بلند LINES.

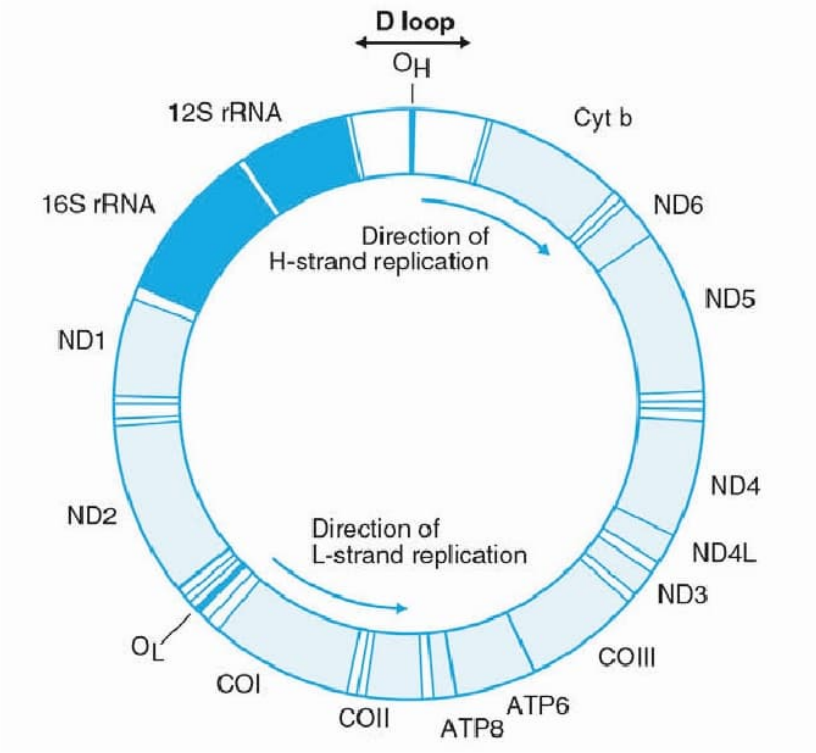
یکی از آنها خانواده ulA (SINEs) است که اعضا آن حدود ۳۰۰ جفت باز طول دارند و در مجموع، حداقل چندین درصد از ژنوم انسان را شامل می‌شوند با این‌حال در برخی نواحی مثل یک ناحیه در همسایگی ژن $BRCA_1$ درصد بالاتری از DNA را تشکیل می‌دهند. اعضا خانواده دیگر از DNA تکراری غیرماهواره‌ای، به نام خانواده L۱ (LINEs)، توالی‌های دراز (تا ۶ کیلوباز) هستند که حدود ۱۰۰/۰۰۰ کپی از آنها در ژنوم وجود دارد. در برخی از نواحی ژنوم به فراوانی وجود دارد و در برخی نواحی دیگر میزان آنها کمتر است.

اعضا خانواده‌های L۱ و Alu با تولید نسخه‌هایی از خودشان، در جای دیگری از ژنوم آمیخته شده، گاهی باعث غیرفعال شدن یک ژن فعال می‌شوند. علاوه بر این و قایع نوترکیبی غیرطبیعی بین نسخه‌های مختلف این تکرارها می‌تواند علت جهش در برخی بیماری‌های ژنتیکی باشند.

مبانی علم ژنتیک

۱. کروموزوم‌ها
۲. تعیین هویت کروموزوم Gbanding، Q-banding، C-banding، غیره
۳. چرخه سلولی
۴. گامت‌زایی
۵. ژنوم انسان

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۲ـ۲. ژنوم میتوکندریایی.

پرسش‌های فصل ۲

۱- در کدام‌یک از مراحل تقسیم اول میوز کروموزوم‌های مشابه به هم متصل نگه داشته می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) زیگوتن　　ب) پاکی‌تن
ج) دیپلوتن　　د) دیاکینز

۲- کدام‌یک از گزینه‌های زیر در مورد heritability صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) توصیفی از میزان نقش دخالت عامل‌های ژنتیک به‌عنوان سبب‌شناسی (Etiology) بیماری می‌باشد.
ب) نقش عامل‌های محیطی را در خصوص تأثیرگذاری بر عامل‌های ژنتیک را مشخص می‌سازد.
ج) درجه تجمع یک بیماری را در خانواده مشخص می‌کند.
د) به رده‌بندی همه بیماری‌ها در رابطه با عامل‌های محیطی اشاره دارد.

۳- در ارتباط با ژن‌های هسته‌ای در انسان، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) توالی‌های تکراری DNA تلومری برای یکپارچگی کروموزوم در فرایند همانندسازی ضروری است.
ب) تقریباً یک‌سوم از ژنوم انسان را عناصر هسته‌ای پراکنده کوتاه (short interspersed nuclear elemnts) تشکیل می‌دهد.
ج) DNAهای ماهواره‌ای از نظر رونویسی فعال هستند.
د) سودوژن‌ها (Psudogenes) از نظر عملکردی بیان می‌شوند.

۴- کدام‌یک از موارد زیر در تفاوت بین اسپرماتوژنز و اووژنز صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) در تقسیم میوز، اسپرماتوژنز چهار سلول، ولی در آووژنز یک سلول ایجاد می‌شود.
ب) عدم وجود تقسیم میتوز در اووگونی در یک زن بالغ باعث یائسگی می‌گردد.
ج) تقسیم میوز II در اسپرماتوژنز پس از لقاح صورت می‌گیرد.
د) فواصل زمان خیلی طولانی (چندین سال) بین شروع میوز و نهایت تکمیل آن در اسپرماتوژنز وجود دارد.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۵- در خصوص مفاهیم اصلی ژنتیک، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) شیوع (prevalence): سرعت اتفاق افتادن موارد جدید.

ب) بروز (incidence): نسبتی از جمعیت که در یک زمان خاص به بیماری مبتلا هستند.

ج) فراوانی (frequency): همان بروز است.

د) مادرزادی (congenital): همه بیماری‌های ارثی و ژنتیکی مادرزادی‌اند.

۶- آنالیز کاریوتایپ در کدام مرحله از تقسیم سلولی گرفته می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) آنافاز ب) متافاز ج) پروفاز د) تلوفاز

۷- در خصوص وراثت میتوکندریایی، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) میزان جهش در DNA هسته‌ای و میتوکندریایی یکسان است.

ب) اکثر پروتئین‌های میتوکندریایی، به‌وسیله ژن‌های هسته‌ای کد می‌شوند.

ج) زنان بیشتر به بیماری‌های میتوکندریایی مبتلا می‌شوند.

د) وجود هموپلاسمی برای ایجاد بیماری میتوکندریایی ضروری است.

۸- مراحل زیر در امبریوژنز دیده می‌شود، به‌جز؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Differentiation ب) Migration

ج) Association د) Cell division

۹- در ارتباط با نقش‌گذاری ژنومی[1]، کدام گزینه زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) کل ژنوم انسان در معرض این پدیده قرار می‌گیرند.

ب) پدیده‌ای اپی‌ژنتیکی است.

ج) رخدادی است که مقرر می‌دارد ژن‌های واقع در کروموزوم هومولوگ، به شکل یکسان بیان می‌شوند.

د) مکانیسم اصلی آن متیله شدن RNA است.

۱۰- در رابطه با علت بروز پدیده تریزومی ۲۱، عدم تفکیک کروموزوم‌های هومولوگ در کدام مرحله روی می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) انتقال میوز I پدری ب) متافاز میوز I مادری

ج) آنافاز میوز I مادری د) متافاز میوز I پدری

۱۱- اپی‌ژنتیک یعنی: (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) تنظیم بیان ژن از طریق تغییرات ساختمانی کروموزوم

ب) تنظیم بیان ژن بدون تغییر در سکانس DNA و کروموزوم

ج) تنظیم بیان ژن از طریق حذف نواحی اضافی و غیرضروری DNA

د) تنظیم بیان ژن از طریق تغییر در سکانس DNA

1. Genomic Imprinting

۱۲- کدام‌یک از ویروس‌های زیر می‌توانند به داخل ژنوم انسان inegrate شوند و کدام نمی‌توانند (به‌ترتیب): (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) Adenoassociated virus و رتروویروس‌ها

ب) رتروویروس‌ها و آدنوویروس‌ها

ج) آدنوویروس‌ها و ویروس هرپس

د) لنتی‌ویروس‌ها و رتروویروس‌ها

۱۳- در ارتباط با توارث سیتوپلاسمی کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) تشخیص مولکولی قبل از تولد بیماری‌ها با مشکلات جدی مواجه است.

ب) شیوع بیماری در زنان و مردان یکسان نیست.

ج) احتمال جهش در ژنوم هسته‌ای و میتوکندریایی یکسان است.

د) احتمال اختلال عملکرد در ارگان‌های مختلف یکسان است.

۱۴- کدام‌یک از روش‌های انتقال ژن، بیشترین کاربرد را در ژن‌درمانی دارند؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) Microinjection ب) لیپوزوم‌ها

ج) الکتروپوریشن د) ناقل‌های ویروسی

۱۵- بافت هیداتیدی فرم مول‌های ناقص (بخشی) در انسان دارای چند کروموزوم بوده و منشأ والدین آنها چگونه است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ پدری

ب) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ مادری

ج) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ مادری

د) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ پدری

۱۶- ژنوم DNA میتوکندریایی (MtDNA): (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) دارای بخش عظیمی از DNA تکراری است.

ب) حلقوی تک‌رشته‌ای است.

ج) دارای ۲۱۳ ژن است.

د) بسیار فشرده است.

۱۷- کدام‌یک از ژن‌های زیر جزو ژن‌های سرکوب‌گر تومور است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Hm1 H1 ب) hMSH2

ج) H-RAS د) APC

۱۸- موقعیت CAAT box در کدام قسمت ژن است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Intron ب) Exon

ج) UTR‘3 د) Promoter

۱۹- کدام‌یک از مکان‌های ژنومی زیر نقش cis-acting

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

enhancers دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Exon ب) Intron

ج) GC box د) Trans-acting elements

۲۰- در ترانسلوکاسیون (جابه‌جایی) روبرتسونین به هم‌چسبیدگی[1] در کدام ناحیه کروموزومی روی می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Centromeres ب) Histones

ج) Telomeres د) Ends of the long arms

پاسخ‌نامه فصل ۲

	الف	ب	ج	د
۱	■			
۲	■			
۳				■
۴			■	
۵			■	
۶		■		
۷		■		
۸		■		
۹		■		
۱۰		■		
۱۱		■		
۱۲		■		
۱۳		■		
۱۴	■			
۱۵	■			
۱۶	■			
۱۷	■			
۱۸	■			
۱۹		■		
۲۰	■			

1. Fusion

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۳ ابزارهای ژنتیک مولکولی انسان

آنالیز هریک از توالی‌های DNA و RNA

تحقیقات مولکولی بر روی مولکول‌های DNA و RNA با دو مشکل محدودیت مقادیر کافی DNA، RNA و خالص‌سازی توالی مورد نظر مواجه بود که به‌وسیله دستیابی به دو تکنولوژی کولون‌سازی مولکولی[1] و واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[2] در چند دهه گذشته حل شده است.

۱) کولون‌سازی مولکولی (in vivo)

فرایند کولون‌سازی مولکولی شامل انتقال توالی DNA دلخواه به داخل یک سلول میکروارگانیسم، کشت میکروارگانیسم است که نتیجه این امر تولید مقادیر بالایی از توالی موردنظر به‌صورت خالص است.

ناقل[3] یک مولکول DNA است که می‌تواند به‌طور خودبه‌خود در یک میزبان نظیر سلول باکتری یا مخمر همانندسازی کند. کولون کردن قطعات DNA انسانی به داخل یک ناقل به کمک آنزیم‌های محدودکننده و DNA لیگاز نیازمند می‌باشد، قطعه کولون‌شده همراه با مولکول ناقل تکثیر می‌شود. آنزیم‌های محدودکننده، توالی‌های دورشته‌ای خاص در DNA را شناسایی کرده و DNA را در محل شناسایی‌شده[4] و یا نزدیک به آن برش می‌دهند. محل شناسایی بیشتر این آنزیم‌ها از ۴ یا ۶ جفت باز تشکیل شده است؛ هرچند تعدادی از آنها محل شناسایی بلندتری دارند معمولاً توالی بازی در محل شناسایی به گونه‌ای است که از هر دو جفت ۳ و ۵ یکسان هستند (توالی‌های پالیندرومی[5]).

برش مولکول DNA به‌وسیله آنزیم محدودکننده خاص، DNA را به قطعاتی هضم می‌کند که بازتابی از فراوانی و موقعیت محل‌های برش است. برای مثال آنزیم ECO RI توالی S-GAATTC را در هر جایی از مولکول DNA دورشته‌ای شناسایی می‌کند و در نقطه بین G و A مجاورش، DNA را برش می‌دهد. با این برش مولکول DNA به مولکول‌های کوچک‌تر شکسته می‌شود هریک از این مولکول‌ها دارای یک زائده انتهایی تک‌رشته‌ای متشکل از ۴ باز به نام انتهای چسبیده (Stick1 End) است که برای واکنش اتصال و نوترکیبی که متعاقباً انجام می‌شوند مفید هستند. بنابراین مولکول‌های DNA که در اثر عمل هضمی ECO RI ایجاد شده‌اند می‌توانند در محیط خارج از بدن به واسط انتهای چسبیده خود به هم بچسبند. آنزیم DNA لیگاز با ایجاد باندهای فسفودی‌استری این اتصال را کامل می‌کند و به این ترتیب یک مولکول نوترکیب[6] ایجاد می‌شود که هر انتهای آن از یک منبع مجزای DNA به‌دست آمده است. برخی از آنزیم‌های محدودکننده هر دو رشته DNA را در یک محل برش می‌دهند و به این ترتیب به‌جای انتهای چسبیده، انتهای کند (blunt End) به‌دست می‌دهند. آنزیم DNA لیگاز می‌تواند این نوع انتهاها را نیز به هم متصل کند. کولون کردن قطعات DNA انسانی به داخل یک ناقل به‌وسیله

1. Molecular Clowing
2. Polymerase Chain Reaction (PCR)
3.. Vector
4. Recognition site
5. Palindrome
6. Recombinant DNA Molecule

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

آنزیم‌های محدودکننده و DNA لیگاز این امکان را فراهم می‌کند که قطعه کولون شده به همراه مولکول ناقل تکثیر شود. به این ترتیب ناقل‌های در حال تکثیر به تعداد زیادی در هر سلول میزبان دست می‌یابند و مقادیر عظیمی از توالی DNA مورد نظر به‌دست می‌آید که نتیجه تکنولوژی DNA نوترکیب می‌باشد. به این علت به این DNA جدید نوترکیب می‌گویند که ترکیبی از توالی مورد نظر DNA انسانی و مولکول‌های ناقل باکتریایی است.

ناقلین مورد استفاده در بررسی‌های مولکولی DNA عبارتند از:

۱. **پلاسمیدها:** مولکول‌های DNA حلقوی دورشته‌ای که در باکتری‌ها و به‌طور نادرتری در مخمرها به‌صورت خارج کروموزومی همانندسازی می‌کنند. این کروموزوم‌ها کوچک بوده و دارای مبدأ همانندسازی، همچنین چند مارکر قابل انتخاب (مثلاً مقاومت به آنتی‌بیوتیک خاص) و یک یا چند مکان برش آنزیم محدودکننده هستند. پلاسمیدها قادر به حمل مولکول DNA تا ۱۵ کیلوباز هستند.کولون کردن به داخل پلاسمیدها یک روش استاندارد برای بررسی مولکول‌های DNA کوتاه است.

۲. **باکتریوفاژ لامبدا:** یک ویروس باکتریایی با DNA دورشته‌ای نسبتاً بزرگ است که برای کولون کردن قطعات بزرگ DNA تا ۲۰ کیلوباز مناسب است.

۳. **کاسمیدها:** پلاسمیدهایی با توانایی باکتریوفاژ لامبدا برای بسته‌بندی قطعات بزرگ خطی DNA هستند که می‌توانند قطعاتی از DNA خارجی تا ۴۵ کیلوباز را کولون کنند.

نکته

- اساس استفاده از کاسمید یا BAC به منظور کولون کردن مانند پلاسمید است. تفاوت آنها در چگونگی حمل مولکول‌های بزرگ DNA به داخل باکتری می‌باشد.

۴. **کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی (BACs):** پلاسمیدهای بزرگی که قادر به حمل DNAهای انسانی از ۱۰۰ تا ۳۰۰ کیلوباز هستند.

۵. **کروموزوم‌های مصنوعی مخمر (YAC):** تا به امروز ناقلین کولون‌سازی با بیشترین ظرفیت هستند. دو بازو یکی دارای تلومر، سانترومر و یک مارکر انتخابی و دیگری حاوی تلومر و دومین مارکر انتخابی به انتهای قطعات بزرگ حاصل از هضم ناقص DNA ژنومی متصل شده و یک کروموزوم مصنوعی را ایجاد می‌کنند. YAC به میزبانی مانند ساکاروماسیس سرویسیا منتقل شده و در آنجا همانندسازی می‌کنند. YACs می‌توانند DNAهای به طول ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ کیلوباز را کولون کند.

کتابخانه‌های ژنومی[1]

هدف از کولون کردن، جدا کردن یک ژن با توالی خاص، در مقادیر زیاد به منظور مطالعه بیشتر است. یک راه برای ایجاد مقادیر زیاد از یک سکانس ساخت کولون‌هایی از باکتری یا مخمر حاوی یک ناقل می‌باشد که قطعاتی از DNA وارد آن شده است. چنین مجموعه‌ایی از کولون‌ها کتابخانه نامیده می‌شود که حداقل از نظر تئوری حاوی تمام توالی‌های موجود در منبع اولیه، شامل توالی مورد نظر است سپس باید کولون مورد نظر را با استفاده از روش‌های غربالگری حساس شناسایی کرد. برای ساخت کتابخانه ژنومی، DNA ژنوم انسان به‌صورت ناقص به‌وسیله یک آنزیم محدودکننده هضم می‌شود به‌طوری‌که برخی نواحی شناسایی برش خورده، بقیه دست‌نخورده باقی می‌مانند. این برش راندوم، مجموعه‌ایی از قطعات DNA با طول مناسب برای کولون کردن به‌دست می‌هد که پس از اتصال به ناقل و ورود به باکتریوفاژ یک کتابخانه حاوی بیش از یک میلیون قطعه از DNA ژنومیک ایجاد می‌کنند. از این کتابخانه می‌توان برای جدا کردن بسیاری از ژن‌ها در آینده استفاده کرد.

DNA مکمل

یک نوع مرسوم دیگر از کتابخانه که برای جدا کردن ژن‌ها به‌کار می‌رود، کتابخانه CDNA (DNA مکمل) است که نسخه جمعیت mRNA درون یک بافت خاص می‌باشد. چنین کتابخانه‌هایی به کتابخانه‌های ژنومیک به‌عنوان منبع ژن‌های کولون شده ترجیح داده می‌شوند. چون کولون به‌دست آمده به‌طور مستقیم نشان‌دهنده توالی کندکننده بدون اینترون‌ها یا سایر توالی کدکننده موجود در ژنومیک است. استفاده از یک بافت خاص مانند گلوبول‌های قرمز، کبد یا عضله منبع غنی از ژن‌هایی را که انحصاراً یا ترجیحاً در این بافت‌ها بیان می‌شوند، به‌دست می‌دهد. متدهای به‌کار رفته به این منظور از آنزیم‌های ترانس‌کرپیتاز معکوس استفاده می‌کنند.

آنزیم ترانس‌کرپیتاز معکوس یک DNA پلیمراز وابسته به RNA است. این آنزیم برای آغاز سنتز DNA نیازمند یک پرایمر است که معمولاً اولیگونوکلئوتیدی حاوی تیمیدین می‌باشد. پرایمر به دنباله poly A انتهای ´۳ مولکول mRNA متصل می‌شود و مبدایی برای سنتز یک نسخه cDNA می‌شود که پس از اتصال به ناقل مناسب در تشکیل کتابخانه cDNA به‌کار می‌رود.

1. Genomic libraries

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کاوشگرهای اسیدنوکلئیک

تشخیص کولون حاوی توالی مورد نظر در کتابخانه به روش غربال‌گری صورت می‌گیرد. در این روش که یک واکنش هیبریداسیون است، اسیدنوکلئیک تک‌رشته‌ای هدف تحت حرارت و غلظت مناسب املاح با رشته مکمل کاوشگر خود که توالی آن معلوم است جفت می‌شود. به‌دنبال این واکنش، کاوشگر که به‌وسیله موادی مانند فسفر ۳۲ (۳۲p) نشان‌دار شده است؛ شناسایی می‌شود.

شیوه‌های آنالیز اسیدهای نوکلئیک

آنالیز RNA یا DNA نیازمند ردیابی توالی خاص در بین مجموعه توالی‌های موجود در نمونه سلولی‌ست. برای این منظور از روش‌های استفاده می‌شود:

لکه‌گذاری ساترن[1] (شکل ۱-۳)

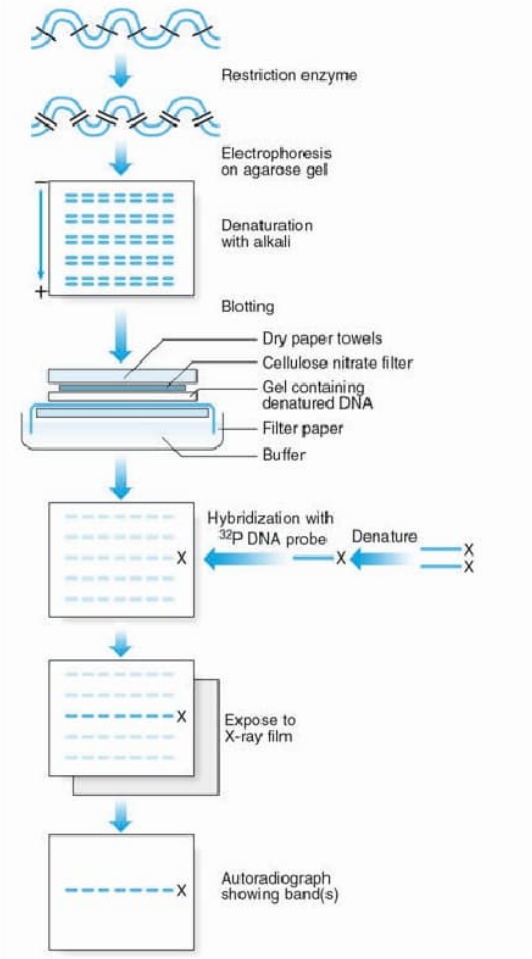
لکه‌گذاری ساترن روش استاندارد برای تحلیل ساختار DNA هضم‌شده به‌وسیله آنزیم‌های محدودکننده است. با اثر آنزیم‌های محدودکننده بر یک نمونه DNA ژنومی قطعاتی حاصل می‌شود که براساس اندازه‌شان با استفاده از الکتروفورز ژل آگار جدا می‌شوند، به این ترتیب که قطعات کوچک‌تر سریع‌تر از قطعات بزرگ‌تر در میدان الکتریکی حرکت می‌کنند به‌وسیله رنگ کردن ژن با یک ماده فلورسنت مثل **برومیداتیدیوم** و قرار دادن آن زیر نور فلورسنس قطعات DNA ژنومی به‌صورت گسترشی[2] از مواد فلورسنت به نظر می‌رسند. چون تعدد و تنوع قطعات DNA اجازه نمی‌دهد باندهای مجزا از هم تشکیل شوند.

نکته

- برای تهیه DNA ژنومی، معمولاً از لنفوسیت‌های خون که با خون‌گیری وریدی معمولی تهیه می‌شوند استفاده می‌شوند. حدود ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی برای این منظور کافی است. سایر DNA منابع ژنومی عبارتند از: فیبروبلاست‌های پوستی کشت داده شده، مایع آمنیوتیک یا پرزهای جفتی برای تشخیص قبل از تولد یا نمونه‌های بیوپسی گرفته شده از ارگان‌هایی مثل کبد، کلیه و جفت.

تکنیک لکه‌گذاری ساترن جدا کردن یک یا ۲ قطعه DNA مورد نظر در یک مجموعه را ممکن می‌سازد. به این ترتیب که قطعات DNA دورشته‌ای حاصل از الکتروفورز تحت اثر یک باز قوی دناتوره

1. Sowthern Blotting
2. Smear



شکل ۱ـ۳. لکه‌گذاری ساترن.

شده، از هم جدا می‌شوند و سپس مولکول DNA تک‌رشته‌ای از ژل به یک فیلتر کاغذی نایلونی یا نیتروسلولزی منتقل شده و از یک کاوشگر[3] پروب DNA تک‌رشته‌ای نشان‌دار برای شناسایی آن استفاده می‌شود. سرانجام با قرار دادن فیلم در معرض اشعه X می‌توان قطعاتی را که با کاوشگر هیبرید شده‌اند بررسی کرد.

نکته

- امروزه روش لکه‌گذاری ساترن در بسیاری از آزمایشگاه‌ها توسط روش‌های PCR جایگزین شده است.

3. Probe

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی ویژه الکل[1]

این روش برای تعیین یک جهش بازی خاص در نمونه DNA استفاده می‌شود که به‌دلیل طول کوتاه کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی این روش از حساسیت بالایی برخوردار است. یک کاوشگر اولیگونوکلئوتیدی ویژه الکل تنها با توالی طبیعی مکمل خود هیبرید می‌شود و نه با توالی ناقص مکمل و از این طریق ما را در بررسی وجود توالی غیرطبیعی در ژنوم یاری می‌کند. تفاوت کاوشگرهای اولیگونوکلئوتیدی و کاوشگرهای DNA کولون شده مورد استفاده در لکه‌گذاری ساترن، توانایی ASO در تشخیص حتی یک تغییر بازی منفرد است.

نکته

- درک تفاوت آنالیز ASO و روش معمول لکه‌گذاری ساترن مهم است. آنالیز با کاوشگرهای کولون شده، معمولاً نمی‌تواند تغییر باز منفرد را نشان دهد مگر این‌که تصادفاً تغییر باز منفرد منجر به ایجاد یا تخریب یک ناحیه شناسایی آنزیم محدودکننده نزدیک به محل جور شدن کاوشگر و تغییر اندازه قطعه‌ایی که توسط کاوشگر شناسایی می‌شود، شود. در اکثریت عمده‌ای از موارد، روش لکه‌گذاری ساترن با استفاده از کاوشگرهای کولون شده استاندارد قادر به افتراق ژن‌های جهش‌یافته مربوط به یک باز منفرد از ژن‌های نرمال نیست؛ فقط کاوشگرهای ASO کوتاه می‌توانند تغییرات نوکلئوتیدی منفرد را شناسایی کنند.

آنالیز ASO امکان شناسایی دقیق یک توالی خاص DNA را می‌دهد و می‌تواند بین افرادی که توالی نرمال را روی هر دو کروموزوم هومولوگ دارند افرادی که توالی جهش‌یافته را روی هر دو کروموزوم دارند، یا افرادی که توالی نرمال روی یک کروموزوم و توالی جهش‌یافته روی کروموزوم دیگر دارند را از هم افتراق دهند.

نکته

- در تفسیر نتایج حاصل از آنالیز ASO باید این نکته را در نظر داشت که چون تمام ژن‌های جهش‌یافته در یک لکوس حاوی تغییر توالی یکسان نیستند. عدم هیبرید شدن لزوماً به معنی نرمال بودن ژن در کل طول توالی نیست. آنالیز ASO بیشتر درمواردی‌که براساس سایر شواهد احتمال قوی بر وجود جهش شناخته شده خاص در فرد وجود دارد یا در بیماری‌هایی که با تعداد محدودی از جهش‌های مختلف مشخص می‌شوند، مفید است.

1. Aso

لکه‌گذاری نورترن

روش همتای لکه‌گذاری ساترن ولی برای تجزیه نمونه‌های RNA را گویند که روشی استاندارد برای تعیین اندازه و فراوانی mRNA از یک ژن اختصاصی است.

نکته

- RNA را نمی‌توان با آنزیم‌های محدودکننده برش داد؛ با این‌حال نسخه‌ای RNA مختلف، براساس اندازه و تعداد اگزون‌های داخل یک ژن نسخه‌برداری شده، از نظر طول متفاوت هستند؛ بنابراین کل RNA سلولی براساس اندازه، توسط الکتروفورز ژل آگارز جدا شده و به فیلترهای نیتروسلولز یا نایلون انتقال داده می‌شوند. بقیه مراحل مانند روش لکه‌گذاری ساترن انجام می‌شود.

۲) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز[2] (PCR)

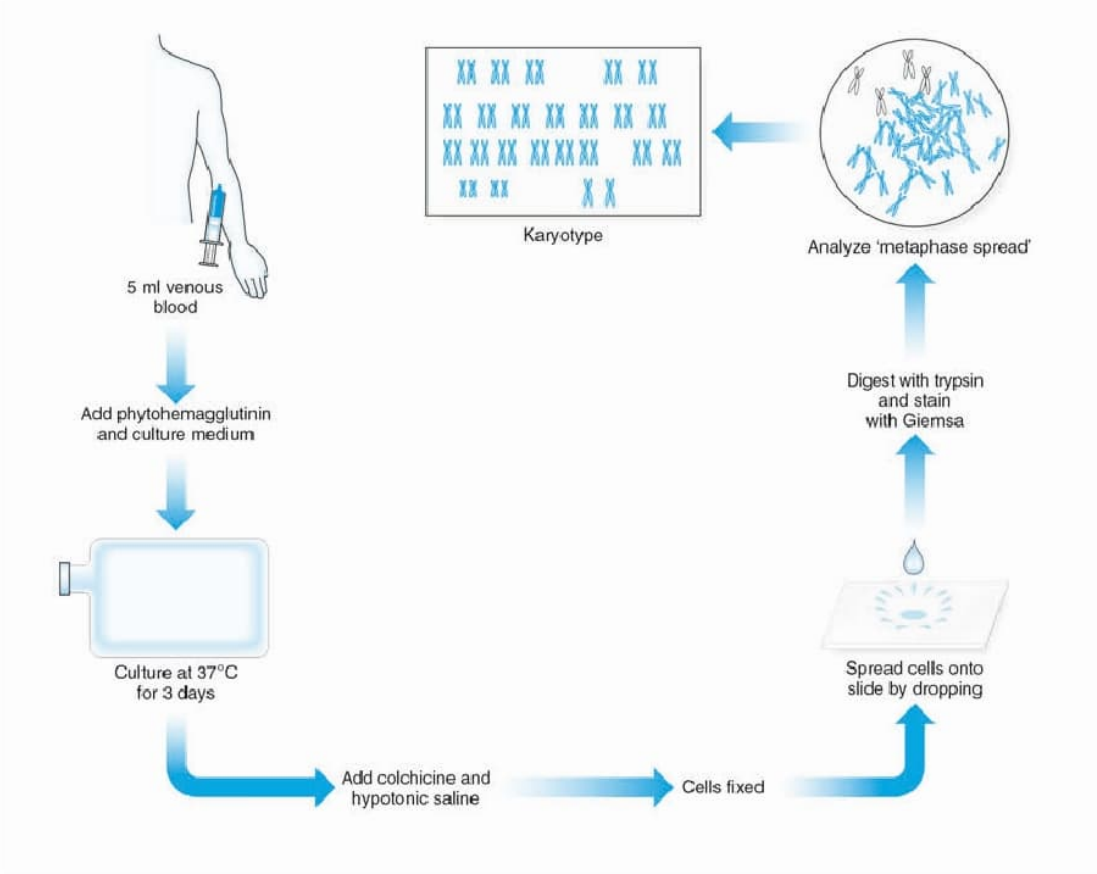
با PCR می‌توان به‌صورت انتخابی یک مولکول منفرد DNA یا RNA را چندین میلیون بار در عرض چند ساعت نسخه کرد. در این روش نیازمند دو پرایمر اولیگونوکلئوتیدی با طول ۲۰ جفت باز می‌باشیم که یکی از آنها مکمل یک رشته از مولکول DNA در یک طرف توالی هدف و دیگری مکمل رشته دیگر مولکول DNA در توالی هدف طرف مقابل است. پرایمرها در راستای ساخت دو رشته جدید DNA مکمل، جهت‌گیری می‌کنند و اساساً یک کپی ثانویه از توالی هدف اولیه را ایجاد می‌کنند؛ به این ترتیب یک دوره سنتز DNA تنها ده دقیقه طول می‌کشد و در عرض چند ساعت بیلیون‌ها کپی از توالی اولیه را می‌توان به وجود آورد. چرخه‌های متوالی از دناتوراسیون حرارتی، هیبریدیزاسیون پرایمرها و سنتز و سنتز آنزیمی منجر به تکثیر تزایدی توالی هدف می‌شود. آنزیم مورد استفاده در این واکنش پلیمراز مقاوم به حرارت است.

روش PRC با ترانس کریپتاز معکوس برای آنالیز نمونه‌های کوچکی از RNA به‌کار می‌رود. در این روش ابتدا یک cDNA تک‌رشته ازmRNA مورد نظر به‌وسیله آنزیم ترانس کریپتاز معکوس سنتز شده سپس یکی از پرایمرها رشته دوم cDNA را سنتز کرده، در نهایت محصول از طریق PCR تکثیر می‌شود.

PCR روشی بسیار حساس است. این روش سریع‌تر، ارزان‌تر و حساس‌تر از هر روش دیگری برای آنالیز اسیدهای نوکلئیک است (شکل ۲-۳).

2. Polymerase Chain Rraction

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۲ـ۳. PCR.

هیبریداسیون درجا برای کروموزوم‌ها

هیبریداسیون کاوشگرها با DNA موجود در کروموزوم‌های بی‌حرکت شده روی لام میکروسکوپی را هیبریداسیون درجا گویند. مشهورترین شیوه نشان‌دار کردن کاوشگرها برای هیبریدسازی در جای کروموزم‌ها استفاده از یک ماده فلورسانت است این‌که روش «هیبریداسیون فلورسانس درجا[1] (FISH)» نام دارد.

دو تکنیک وجود دارند که قدرت آنالیز کروموزومی FISH را افزایش می‌دهند. یکی از آنها هیبریدیزاسیون ژنومی مقایسه‌ایی[2] است که برای اندازه‌گیری تفاوت در تعداد نسخه‌ها یا دوزاژ ۱ سگمان کروموزومی خاص، بین دو نمونه DNA مختلف به‌کار می‌رود. به این ترتیب که کل DNA موجود در یک نمونه با رنگ فولورسنت قرمز و DNA نمونه دیگر با رنگ فولورسنت سبز، نشان‌دار می‌شوند. هر دو نمونه نشان‌دار شده به نسبت‌های برابر مخلوط شده و به‌عنوان کاوشگر در روش FISH با کروموزوم‌های متافازی نرمال به‌کار می‌روند. نسبت فلورسنس قرمز به سبز که به‌وسیله کاوشگرها در طول هر کروموزوم نشانه می‌شود، اندازه‌گیری می‌گردد. اگر DNA ناحیه خاصی از کروموزوم در هر دو نمونه به‌طور یکسان ظاهر شود نسبت فلورسنس قرمز به سبز یک به یک خواهد بود؛ حال اگر DNA نشان‌دار شده با سبز از رده سلولی نرمال به‌دست آمده باشد ولی DNA نشان‌دار شده با قرمز از رده سلولی ناهنجار (مثلاً دارای مونوزودمی یا تریزومی) گرفته شده باشد، نسبت فلورسنس قرمز یا سبز به کمتر از یک (در مورد مونوزومی) و یا بیشتر از یک (در مورد تریزومی) تغییر می‌کند. CGH مخصوصاً در یافتن تغییرات دوزاژ ژنی در بافت‌هایی که

1. Flurescence in Situ Hybridization - (FISH)
2. Comparatire Genemehybridization

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

به‌عنوان منبع DNA به‌کار می‌روند ولی کاریوتایپینگ امکان‌پذیر نیست، مثل تومورهای توپر و سارکرم‌های نسج نرم مفید می‌باشد.

تکنیک قدرتمند دیگر در FISH، کاریوتایپینگ طیفی (SKY)[1] است. واکنش‌گر[2] اصلی در SKY، باید ۲۴ کاوشگر مشخص‌کننده کروموزومی (یکی به ازاء هر ۲۴ کروموزوم انسانی) داشته باشد. این پروب‌های اختصاصی کروموزومی توسط جدا کردن هر کروموزوم براساس اندازه و باندینگ مشخصه آن به‌دست می‌آیند. هر نمونه DNE اختصاصی کروموزومی با ترکیب متفاوتی از رنگ‌های فلورسنت نشان‌دار می‌شود. سپس تمام ۲۴ پرووب اختصاصی کروموزومی انسانی ترکیب شده و در تکنیک با کروموزوم‌های متافازی به‌کار می‌روند. چون هر کاوشگر فلورسنس خاص خود را در طول موج‌های خاص دارد، بازآرایی‌های ساختاری به‌راحتی مشخص شده و کروموزوم‌های درگیر به‌راحتی شناسایی می‌شوند.

آنالیز توالی DNA

گسترده‌ترین تکنیک مورد استفاده برای تعیین توالی DNA، "**روش سانجر**" است. در این روش از آنالوگ‌های شیمیایی نوکلئوتیدها برای مهار آنزیم DNA پلیمراز در زمان ساخت رشته مکمل رشته الگو اولیه استفاده می‌شود. در مرحله ساخت DNA با یک اولیگونوکلئوتید کوتاه آغاز شده و با عمل DNA پلیمراز نوکلئوتیدهای نشان‌دار شده در داخل توالی تازه ساخته شده قرار می‌گیرند. با اضافه کردن آنالوگ‌های مهاری همراه با هرچهار نوکلئوتید طبیعی به هریک از چهار واکنش تعیین توالی می‌توان توالی نوکلئوتیدی را تعیین کرد؛ به ین صورت که نمونه تهیه شده برای هریک از بازهای A، T، G، C توسط الکتروفورز در ژل آنالیز شده و تعدادی نوار با طول‌های منطبق بر محل هریک از واحدهای بازها مشاهده می‌شود در نهایت می‌توان مجموعه واکنش را به شکل یک «نردبان» جهت‌دار تعیین توالی کرد.

شیوه‌های آنالیز پروتئین

برای تهیه اطلاعات پیرامون اندازه و مقدار پروتئین جهش‌یافته در نمونه‌های عصاره سلولی از روشی تحت عنوان لکه‌گذاری «**وستون بلاتینگ**»[3] استفاده می‌شود. در این روش، پروتئین‌های جدا شده برحسب اندازه توسط الکتروفورز در ژل پلی‌آکریل‌آمید جدا شده، به غشایی منتقل می‌شود و در این غشا توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی می‌شوند.

1. Spectral Karyotyping
2. Reagenl
3. Western Blotting

پرسش‌های فصل ۳

۱- در ارتباط با PCR، گزینه درست کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) داشتن اطلاعات مربوط به طراحی یک پرایمر الیگونوکلئوتیدی که مکمل ردیف DNA موجود در سمت راست قطعه DNA هدف (که باید تکثیر شود) کفایت می‌کند.

ب) امکان آنالیز DNA متعلق به هر منبع سلولی واجد هسته وجود ندارد.

ج) امکان شروع عملیات با میزان فوق‌العاده ناچیز از DNA (برای تکثیر) وجود دارد.

د) با Real-time PCR می‌توان DNA هدف را در زمان حدود ۵ ساعت تولید کرد.

۲- کدام یک از اختلالات زیر موجب ابهام جنسی می‌شود؟ (دندان‌پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Huntington

ب) Congenital Adrenal Hyperplasia

ج) Fragile X

د) CF

۳- در ارتباط با فناوری DNA و کاربردهای آن کدام گزینه درست است؟ (دندان‌پزشکی اسفند ۹۲)

الف) در روش نورترن بلات از mRNA به عنوان اسید نوکلئیک هدف استفاده می‌شود.

ب) از روش PCR نمی‌توان برای تکثیر و آنالیز همزمان چندین نمونه متفاوت DNA استفاده کرد.

ج) آنالیز سریع جهش‌های ژن با روش ریزآرایه DNA امکان‌پذیر نمی‌باشد.

د) در روش ساترن‌بلات، قطعه‌های DNA موجود در ژل توسط محلول اسیدی دناتوره می‌شود.

۴- برای شناسایی یک جهش ناشناخته، کدام تکنیک زیر بهتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) ARMS- PCR
ب) RT-PCR
ج) FISH
د) DNA Sequencing

۵- حداقل زمان مورد نیاز برای دریافت نتیجه آنالیز کاریوتایپ خون محیطی بیمار مشکوک به سندرم داون به روش گیمسا چقدر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) سه هفته
ب) یک هفته
ج) ۲۴ ساعت
د) ۴۸ ساعت

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۶- برای تشخیص ناهنجاری‌های تحت تلومری پنهان (cryptic) کوچک، امروزه به‌جای بهره‌برداری از پروب‌های تلومری، از کدام روش استفاده می‌کنند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) MLPA
ب) Whole Chromosome Paint Probes
ج) Comparative Genome Hybridization
د) Centromeric probes

۷- برای کلون‌سازی قطعات DNA بلندتر از ۳۰۰ کیلوباز، کدام یک از وکتورهای زیر مناسب‌ترند؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) باکتریوفاژ ب) پلاسمید
ج) YAC د) کلازمید

۸- عناصر تنظیمی مرزی[1]: (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) با تأثیر روی GC box مانع از اتصال RNA پلی‌مراز II به آن می‌شوند.
ب) در آغاز رونویسی در یک سطح ثابت پایه نقش دارند.
ج) این توالی‌ها، اثر عناصر تنظیمی ژن‌های مجاور را مهار یا بلوکه می‌کنند.
د) با تأثیر روی TATA box باعث افزایش رونوشت‌برداری از آن می‌شوند.

۹- در رابطه با DNA میتوکندریایی، کدام جمله صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) دارای تراکم بسیار کمی بوده و صرفاً ۳۷ ژن را کد می‌نمایند.
ب) تقریباً به‌طور انحصاری از اووسیت به ارث می‌رسند.
ج) بیشتر از توالی DNA تکراری تشکیل شده‌اند.
د) به شکل حلقوی تک‌رشته‌ای می‌باشند.

۱۰- از پروب FISH برای تشخیص بیان بیش‌ازحد HER۲ در تومورهای پستان در چه مرحله‌ای از تقسیم سلولی استفاده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) آنافازی ب) متافازی
ج) پروفازی د) اینترفازی

۱۱- روشی که سلول‌های بالغ در آن به سلول‌های بنیادی تبدیل می‌شوند چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) ممانعت totipotent ب) تحریک phuripotent
ج) ips د) القاء multipotent

۱۲- کدام‌یک از روش‌های زیر برای تشخیص جهش‌های حذف یا اضافه تا سایز حدود ۵۰۰ جفت باز قابل استفاده است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) PCR ب) کاریو تایپ
ج) FISH د) CGH

۱۳- برای شناسایی سندرم‌هایی که به‌واسطه حذف‌های بسیار ریز کروموزومی ایجاد می‌شوند کدام تکنیک امروزه توصیه می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) Karyotype ب) Sequencing
ج) CGH د) PCR

۱۴- کدام‌یک از پروب‌های زیر در تکنیک FISH برای تشخیص آناپلوئیدی کروموزومی در مرحله اینترفاز کاربرد دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) رنگ‌آمیزی کل کروموزوم ب) تلومری
ج) اختصاصی لوکوس خاص د) سانترومری

۱۵- کدام متد زیر در تشخیص حذف و اضافه شدن‌های کوچک حساس‌تر است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) metaphase FISH ب) standard karyotype
ج) Q banding د) Southern blot

۱۶- کدام روش زیر در شناسایی حذف‌های کوچک[2] حساس‌تر است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) Pyrosequenciny ب) کاریوتایپ
ج) FISH د) Northern Blotting

۱۷- برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی کدام تکنیک مؤثرتر است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) MLPA-MS ب) CGH Array
ج) Sequencing د) PCR Digital droplet

۱۸- کدام روش زیر برای تشخیص تغییرات تعدادی کپی[3] هم در موارد شناخته شده و هم ناشناخته به‌کار برده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) (Quantative fluorescent PCR (QF-PCR
ب) Multiple ligation dependenet probe
ج) Real Time PCR
د) Array CGH

1. Boundary Elements

2. Microdeletion
3. Copy number

👨‍⚕️medicalism👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پاسخ‌نامه فصل ۳

	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲		■		
۳	■			
۴	■			
۵		■		
۶	■			
۷		■		
۸		■		
۹		■		
۱۰	■			
۱۱		■		
۱۲	■			
۱۳		■		
۱۴	■			
۱۵	■			
۱۶		■		
۱۷		■		
۱۸	■			

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۴ الگوهای توارث تک ژنی

صفات تک‌ژنی اغلب به صفات مندلی مشهورند. اختلالات تک‌ژنی عمدتاً اختلالات سنین کودکی هستند؛ کمتر از ۱۰درصد موارد پس از بلوغ و تنها ۱درصد بعد از پایان دوره تولیدمثل بروز می‌کنند(۱-۴).

در این بخش به تعریف بعضی اصطلاحات مورد نیاز می‌پردازیم.

۱. **آلل وحشی یا طبیعی:** در بیشتر افراد برای بسیاری از ژن‌ها، یک فرم عمومی وجود دارد که ژنتیک‌دانان آن را نوع وحشی[1] یا آلل طبیعی می‌نامند.

۲. **آلل جهش‌یافته:** «جهش» به تغییر دائمی در توالی نوکلئوتیدی با آرایش DNA گویند.

۳. **چندشکلی لکوسی[2]:** اگر در جمعیت حداقل دو آلل نسبتاً شایع در لکوس وجود داشته باشد می‌گویند چندشکل دارد.

۴. **ژنوتیپ و فنوتیپ:** تشکیلات ژنتیکی یک تشخیص «**ژنوتیپ**» و بیان قابل مشاهده ژنوتیپ به‌صورت یک صفت مورفولوژیک، بیوشیمیایی یا مولکولی «**فنوتیپ**» نامیده می‌شود.

۵. **هوموزیگوس و هتروزیگوس:** زمانی‌که یک شخص یک زوج آلل مشابه دارد هوموزیگوس[3] نامیده می‌شود، اما وقتی آلل‌ها متفاوت باشند، هتروزیگوس[4] خوانده می‌شود.

اصطلاح هتروزیگوت مرکب[5] برای توصیف ژنوتیپی که در آن دو آلل جهش‌یافته مختلف (نه این‌که یکی طبیعی و یکی جهش‌یافته) وجود دارد استفاده می‌شود.

برای تعیین الگوی انتقال اختلالات تک‌ژنی با استفاده از اطلاعات درباره تاریخچه فامیلی بیمار «شجره‌نامه» تهیه می‌شود.

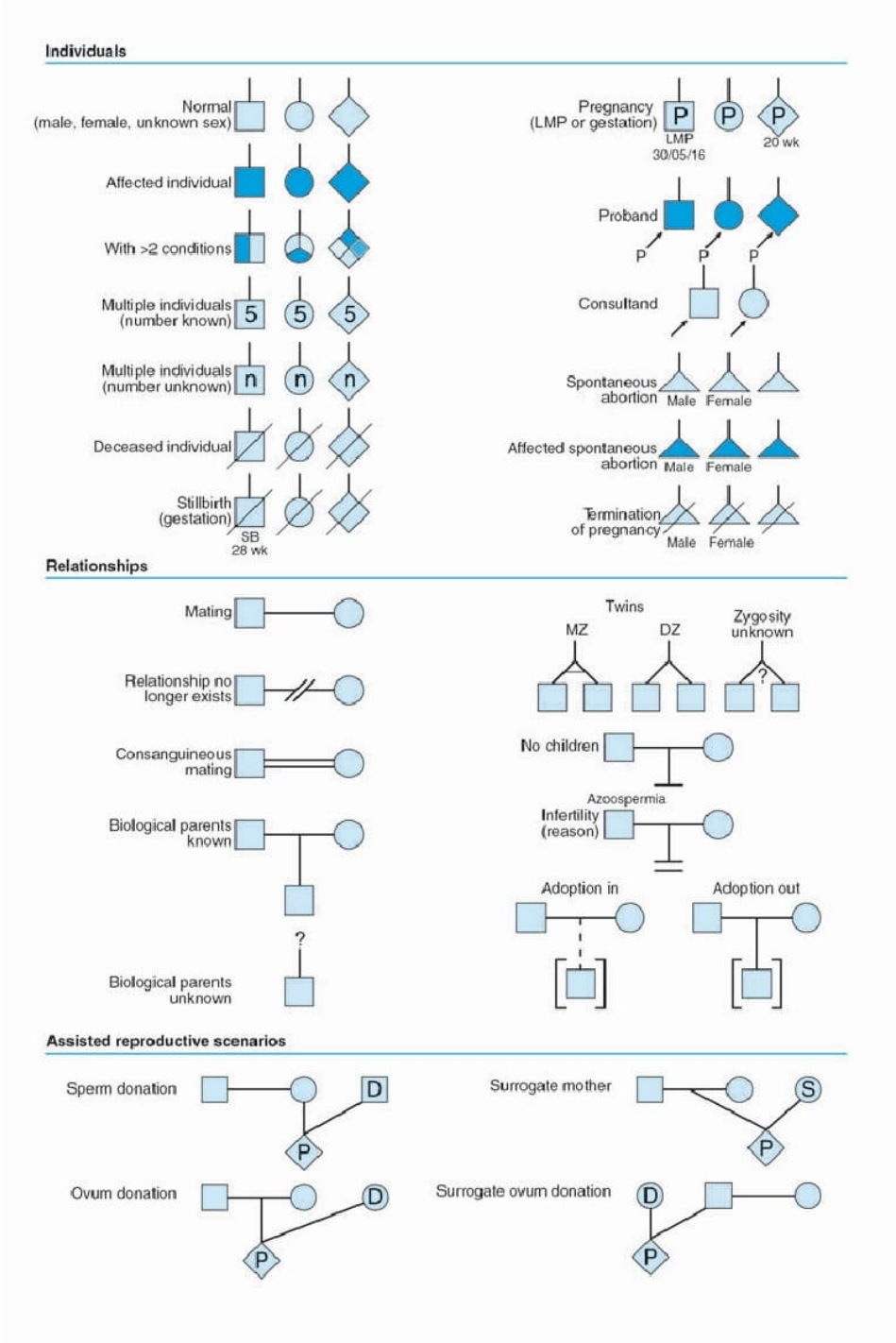
به فردی از یک خانواده که برای اولین‌بار از طریق وی یک خانواده مورد بررسی قرار می‌گیرد و (اگر مبتلا به بیماری مورد بررسی باشد) پروباند گفته می‌شود. پروباند درصورتی‌که مذکر باشد پروپوزیتوس، درصورتی‌که مؤنث باشد پرویوزیتا نام می‌گیرند. خواهران و برادران را اصطلاحاً **هم‌نیا** یا «**سیب**»[6] (Sibs) و خانواده‌های متشکل از سیب را **سیب شیپ**[7] می‌نامند. کل خانواده را «**خویشاوند**»[8] می‌نامند. اگر فردی تنها عضو بیمار در خانواده باشد، مورد ایزوله نامیده می‌شود و اگر مشخص شود که بیماری در اثر یک جهش جدید به‌وجود آمده است، مورد اسپورادیک خوانده می‌شود افرادی که دارای حداقل یک جد هستند هم‌خون نامیده می‌شوند.

اختلالات ژنتیکی با وراثت مندلی

الگوهای وراثت در بیماری‌های تک‌ژنی اساساً به ۲ عامل بستگی دارد: ۱) موقعیت کروموزومی لکوس ژن که می‌تواند اتوزومی یا

1. Wild-Tayp
2. Polymorphism
3. Homo Zygous
4. Hetorozigos
5. Compound Heterozygote
6. Sibs
7. Sibs Ship
8. Kindred

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۱ـ۴. نمادهای مورد استفاده برای نمایش افراد، روابط خویشاوندی.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

وابسته به X باشد ۲) غالب یا مغلوب بودن فنوتیپ اتوزومال یا وابسته به X بودن یک صفت بر بروز بالینی ژن غیرطبیعی تأثیر می‌گذارد. در اینجا ۲ مسئله قابل ذکر است: ۱) جنس مذکر به‌دلیل داشتن تنها یک X، در مورد صفات وابسته به X، همی‌زیگوس[1] نامیده می‌شود. ۲) برای جبران مکمل دوگانه بیشتر ژن‌های وابسته به X، آلل‌های فقط یکی از کروموزوم‌ها در سلول‌های جنس مؤنث بارز می‌شود. طبق تعریف، فنوتیپی که در هر هتروزیگوت‌ها و هوموزیگوت‌ها به‌طور یکسان بیان می‌شود غالب است، درحالی‌که فنوتیپی که فقط در هموزیگوت‌ها (یا در مورد صفات وابسته به X، همی‌زیگوت‌ها) بیان می‌شود مغلوب است به مقاصد عملی در ژنتیک پزشکی به فنوتیپی که در هتروزیگوت‌ها بیان می‌شود غالب گفته می‌شود (چه این فنوتیپ در هوموزیگویت و هتروزیگوت‌ها یکسان باشد و چه نباشد).

در واقع اختلالات اتوزومی غالب به‌طور مشخص در هوموزیگوت‌ها شدیدتر از هتروزیگوت‌ها هستند. تاکنون تنها دو اختلال اتوزومی غالب به نام بیماری **هانتینگتون** و **آدنوماتوز** متعدد درون ریز متعدد نوع I دیده شده‌اند که در هر ۲ ژنوتیپ شدت برابر دارند.

اگر فنوتیپ مربوط به یک ژنوتیپ هتروزیگوت، متفاوت از فنوتیپ مربوط به هردو ژنوتیپ هوموزیگوت بوده و شدت آن هم حدوسط بین ژنوتیپ‌های هوموزیگوس باشد، صحیح‌تر است که آن را فنوتیپ غالب ناکامل بنامیم. اگر بیان هریک از علل‌ها را می‌توان در حضور دیگری شناسایی کرد، به آنها هم غالب گفته می‌شود. تمایز بین توارث غالب و مغلوب مطلق نیست هرچند براساس تعریف، فنوتیپ مغلوب، فنوتیپی است که از نظر بالینی در هتروزیگوت‌ها قابل تشخیص نیست، بسیاری از صفاتی که تحت عنوان مغلوب طبقه بندی می‌شوند، در صورت مطالعه در سطح سلولی، بیوشیمیایی یا ملکولی، دارای تظاهرات هتروزیگوت هستند. مثلاً در بیماری سلول داسی که به‌صورت اوتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد، بیماران هوموزیگوت که دارای علل معیوب در کلوس – گولوبین هستند، هموگلوبین غیرطبیعی (HbS) می‌سازند. افراد هتروزیگوت هم هموگلوبین طبیعی و هم HbS می‌سازند، درصدی از گلبول‌های قرمز آنها پدیده داسی‌شدن را نشان می‌دهد و آنمی خفیف دارند؛ بنابر این در سطح سنتز هموگلوبین، آلل– گلوبین نرمال و آلل معیوب به‌صورت آلل‌های هم غالب بیان می‌شود، در سطح عملکرد فیزیولوژیک علل نرمال، غالب ناکامل است و در سطح بالینی، بیماری سلول راستین به‌صورت یک صفت مغلوب رفتار می‌کند.

بسیاری از اختلالات اتوزومی مغلوب ناقص هستند که در حالت هتروزیگوت عمل طبیعی را فراهم می‌کنند، حتی اگر تنها یکی از آلل‌ها دارای عملکرد باشد، در مقابل در اختلالات اتوزومی غالب آنزیم‌های بیماری علی‌رغم حضور محصول آلل طبیعی باقی‌مانده بروز می‌یابد.

1. Homizigous

ناهمگونی ژنتیکی[2]

زمانی مطرح می‌شود که تعدادی فنوتیپ مشابه به‌وسیله ژنوتیپ‌های مختلف ایجاد شوند، ناهمگونی ژنتیکی ممکن است نتیجه جهش‌های مختلف در یک جایگاه ژنی (ناهمگونی آللی)، جهش‌های متعدد در لکوس‌های مختلف (ناهمگونی لکوسی)، یا هر دو باشد.

وراثت اتوزومی مغلوب

فنوتیپ‌های اتوزومی مغلوب کمتر از اتوزومی غالب شایع هستند. بیماری‌های اتوزومی مغلوب تنها در هموزیگوت‌ها با دو آلل جهش‌یافته و بدون آلل طبیعی بروز می‌یابند. شایع‌ترین آمیزشی که منجر به ابتلا فرزندان به بیماری اتوزومی مغلوب است آمیزش هتروزیگوت‌ها می‌باشد که در این حالت احتمال ابتلای هریک از فرزندان ۱/۴ است.

شایع‌ترین اختلال اتوزومی مغلوب در کودکان سفیدپوست «**فیبروزکیستیک**» است که در اثر موتاسیون در ژن CFTR به وجود می‌آید.

نکته

- اگر قرار باشد که فنوتیپ اتوزومی مغلوب در بیش از یک عضو خانواده (kindred) دیده شود، معمولاً فقط در خواهر یا برادران (sibship) پروباند دیده می‌شود، نه در والدین، فرزندان یا خویشاوندان دیگر.

هم‌خونی

اگر والدین هم‌خون[3] بوده و هرکدام بتوانند آلل جهش‌یافته را از یک جد مشترک به ارث ببرند باشند. شانس این‌که هر دو والد یک آلل جهش‌یافته را در همان لوکوس داشته باشند افزایش چشم‌گیری می‌یابد، به این حالت "**هم‌خونی**" گفته می‌شود. مخصوصاً اگر صفت مغلوب فراوانی بالایی در جامعه داشته باشد؛ بنابراین بیشتر افراد مبتلا به یک اختلال شایع مثل فیبروزکیستیک (CF) حاصل هم‌خونی نیستند، چون آلل جهش‌یافته در جامعه شیوع بالایی دارد. هم‌خونی به طور شایع‌تر در افرادی که بیماری‌های بسیار

2. Genetic Heterogenaty
3. Consanguity

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نادر دارند، دیده می‌شود. البته خطر ژنتیکی برای فرزندان حاصل از ازدواج دو فرد خویشاوند اغلب بیش از واقعیت تصور می‌شود. خطر مطلق تولد فرزندان غیرطبیعی (به دنیا آمدن نوزاد مرده، مرگ نوزاد و مالفورماسیون‌های مادرزادی) در ازدواج خاله، عمه، عمو و دایی‌زاده‌های اول ۳ تا ۵درصد است که حدود دو برابر فرزندان زوج‌های غیرخویشاوند است. هم‌خونی در سطح سوم یا روابط خویشاوندی دورتر از نظر ژنتیکی قابل توجه نیستند.

اندازه‌گیری هم‌خونی

اندازه‌گیری هم‌خونی از نظر ژنتیک پزشکی مهم است چون احتمال هوموزیگوس بودن فرزند از نظر برخی علل‌های مغلوب نادر متناسب با میزان خویشاوندی والدین است. ضریب خویشاوندی همسران (F)، احتمال آن است که یک فرد هوموزیگوت هر دو آلل یک جایگاه ژنی را از منشأ اجدادی یکسان گرفته باشد. مثلاً در مورد فرزنده حاصل از ازدواج دخترعمو و پسرعمو، احتمال این‌که یک آلل خاص مطلق به پدر از همان جد مشترک به مادر نیز رسیده باشد، ۱/۸ است. شانس منتقل کرد نه آلل مادری به فرزند ۱/۲ است. حاصل ضرب ۱/۸ در ۱/۲ یعنی احتمال این‌که مادر آلل مربوط را دارا بوده آن را به فرزند منتقل کند، یعنی ۱/۱۶، همان ضریب خویشاوندی همسران است یعنی احتمال این‌که فرزند حاصل از ازدواج دخترعمو و پسرعمو در آلل مربوط هوموزیگوت باشد ۱/۱۶ است.

اگر والدین فردی در بیش از یک رده نژادی خویشاوند باشد، ضریب‌های مجزا را با هم جمع می‌زنند تا ضریب خویشاوندی تام او را به‌دست آورند.

اختلالات متأثر از جنسیت

بعضی فنوتیپ‌های اتوزومی مغلوب تحت تأثیر جنس هستند، یعنی در هر دو جنس ولی با فراوانی‌های متفاوت بیان می‌شود. برای مثال هموکروماتوز، نمونه‌ای از فنوتیپی است که در مردان شایع‌تر است، در این اختلال اتوزومی مغلوب متابولیسم و جذب آهن از موادغذایی افزایش‌یافته منجر به ذخیره‌سازی زیاد آهن می‌شود. بروز پایین‌تر در زمان به نظر می‌رسد با مصرف کمتر آهن در رژیم غذایی و افزایش اتلاف آهن بر اثر قاعدگی مرتبط باشد. برای مثال نقرس در زنان قبل از یائسگی خیلی نادر است، اما فراوانی آن در سال‌های بعدی افزایش می‌یابد. طاسی در مردانی که غدد جنسی آنها برداشته شده رخ نمی‌دهد.

الگوی وراثت اتوزومی غالب

در این نوع توارث، فنوتیپ معمولاً در تمام نسل‌ها تظاهر می‌کند و هر فرد مبتلا یک والد مبتلا دارد، استثناهای این قاعده عبارتند از: ۱) مواردی که در اثر موتاسیون جدید در یک گامت از فرد نرمال از نظر فنوتیپی ایجاد شده‌اند. ۲) مواردی که در آنها ژن مسئول به ارث رسیده بیماری بیان نشده است (نفوذ =۰) یا به‌طور خیلی خفیف بیان شده است.

فرزندان فرد بیمار احتمال ۵۰درصد صفت را به ارث می‌برند. این مسئله در مورد اکثریت خانواده‌ها که والده دیگر از نظر فنوتیپی نرمال است، صدق می‌کند. به‌علت این‌که از نظر آماری هر عضو خانواده نتیجه یک "**رخداد مستقل**" می‌باشد، انحراف وسیع از نسبت ۵۰درصدی ممکن است به‌طور تصادفی در یک خانواده رخ دهد.

اعضایی از خانواده که از نظر فنوتیپی نرمال هستند. فنوتیپ را به فرزندانشان منتقل نمی‌کنند که استثناء این قاعده همان‌طور که گفته شد عدم نفوذ است.

زنان و مردان با احتمال = فنوتیپ را به فرزندانشان چه دختر چه پسر منتقل می‌کنند؛ بنابراین انتقال مرد به مرد می‌تواند رخ دهد و مرد مبتلا می‌تواند فرزند دختر سالم داشته باشد (برخلاف صفات وابسته به X غالب).

نسبت قابل توجه‌ایی از موارد ایزوله به‌علت جهش جدید هستند.

نکته

- بسیاری از اختلالات اوتوزومی غالب با کاهش سازگاری همراه هستند. یعنی تعداد فرزندان کمتری در مقایسه با گروه کنترل دارند.

نفوذ، شدت بروز و پلیوتروپی

نفوذ احتمال بروز فتوتیپی هر ژن در کل است وقتی فراوانی بروز یک فنوتیپ کمتر از صددرصد می‌باشد گفته می‌شود که ژن دارای نفوذ کاهش یافته است. نفوذ کاهش‌یافته به‌علت اثرات اصلاح‌کننده سایر ژن‌ها و نیز تعامل ژن با عوامل محیطی است. وقتی که تظاهر یک فنوتیپ در اشخاص دارای ژنوتیپ یکسان متفاوت باشد گفته می‌شود که فنوتیپ دارای شدت بروز متغیر است. فردی که هیچ‌یک از علائم یک بیماری را علی‌رغم هتروزیگوت بودن برای یک جهش ژنی خاص بروز نمی‌دهد، اصطلاحاً گفته می‌شود که نفوذ[1] را نشان می‌دهد.

بروز پلیوتروپیک هنگامی مطرح می‌شود که ژنوتیپی خاص، اثرات فنوتیپی متفاوت ایجاد کند. هر ژنی تنها یک اثر اولیه دارد و سبب اختلال در سنتز یک رشته پلی‌پپتیدی یا یک مولکول RNA می‌شود. اما این اثر اولیه ممکن است نتایج مختلفی پدید آورد.

1. Non-Penetrance

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نکته

- تفاوت در میزان نفوذ بروز و پلیوتروپی که مشخصه بیماری‌های اتوزومی غالب هستند (هرچند به هیچ‌وجه منحصر به این نوع بیماری نیستند) منجر به دشوار شدن تشخیص و تفسیر شجره‌نامه‌می‌شوند.

شدت بیان متغیر. علائم بالینی در بیماری‌های اتوزوم غالب می‌توانند تنوع بسیار زیادی را از فردی به فرد دیگر (حتی در یک خانواده) نشان دهند. این تفاوت بین افراد به‌عنوان شدت بیان متغیر در نظر گرفته می‌شود.

مثالی از دشواری درک توارث فنوتیپ بیماری، در بیماری اتوزومی غالب نورفیبروماتوز (NF۱) است. NF۱، اختلالی شایع در دستگاه عصبی است که با موارد زیر مشخص می‌شود: ۱) رشد تومورهای خوش‌خیم متعدد در پوست (نوروفیبروم‌ها) ۲) وجود ضایعات پیگمانته مسطح و منظم در پوست که **لکه‌های شیر قهوه** نامیده می‌شوند. ۳) رشد تومورهای خوش‌خیم کوچک (هامارتوم) روی عنبیه که گره‌های لیش نام دارند. ۴) عقب‌ماندگی ذهنی، تومورهای دستگاه عصبی مرکزی و غیره.

نفوذ NF۱ در بالغین صددرصد است. بعضی ممکن است تنها دارای لکه‌های شیر قهوه، خال های بر روی پوست باشند، درحالی‌که دیگران ممکن است دچار تومورهای خوش‌خیم تهدیدکننده، حیات باشند. بنابراین تنوع زیادی در بروز بیماری وجود دارد. همچنین به‌دلیل نفوذ وابسته به سن تشخیص در کودکان بسیار پیچیده است. غیرقابل پیش‌بینی بودن شدت تظاهرات NF۱، یکی از مشخصات بسیاری از اختلالات اتوزومی بارز است که در برخی موارد سبب اخلال در مشاوره ژنتیکی می‌شود.

نکته

- بیش از نصف مواد NFI در نتیجه یک جهش جدید ایجاد می‌شوند.

مثالی دیگر از ناهنجاری‌های غالب اتوزومی با نفوذ کاهش‌یافته، ناهنجاری دست شکافدار[1]، یا ناهنجاری پنجه خرچنگی است که این اختلال دارای نفوذ ۷۰درصد است.

1. Split-Hand Deformity

فنوتیپ محدود به جنس در بیماری اتوزومی غالب

فنوتیپ‌های اتوزومی غالب نیز همانند موارد اتوزومی مغلوب، ممکن است با نسبت‌های مختلف جنسی تظاهر پیدا کنند. یک مثال آن بلوغ زودرس محدود به مرد[2] است، اختلالی اتوزومی که در آن پسران مبتلا به صفات ثانویه جنسی و رشد سریع و ناگهانی بلوغ را در حدود ۴ سالگی نشان می‌دهند. که نقص در ژن کدکننده رسپتور هورمون لوتئینیزه‌کننده است به‌صورتی‌که حتی در نبود هورمون رسپتور به‌طور مستمر فعال می‌شود و این نقص در زنان هتروزیگوت بروز نمی‌کند.

وراثت وابسته به X

فرضیه لیون

مردان فقط یک نسخه یا اصطلاحاً دوز از هر ژن وابسته با X دارند، درحالی‌که زنان دارای دو نسخه هستند ولی کمیت محصول ایجادشده توسط یک آلل منفرد در مرد با محصول حاصل از یک جفت آلل در زن معمولاً برابر است. مکانیسم این جبران دوزاژ با اصل غیرفعال شدن X توضیح داده می‌شود که اولین‌بار به‌وسیله لیون ارائه شد.

اصل لیون دارای سه نکته است:

۱. در سلول‌های سوماتیکی زن فقط یک کروموزوم X از نظر نسخه‌برداری فعال است. کروموزوم X دیگر به‌صورت هتروکوروماتینی و غیرفعال می‌باشد و در سلول‌های اینترفاز به‌صورت کروماتین جنسی یا جسم‌بار[3] ظاهر می‌شود.

۲. غیرفعال شدن در اوایل زندگی رویانی، به فاصله کمی پس از لقاح شروع می‌شود ولی در توده سلولی داخلی که رویان را تشکیل می‌دهد تا آخر هفته اول تکامل، کامل نمی‌شود. در این مرحله از تکامل، جفت در حال لانه گزینی است.

۳. در هریک از سلول‌های سوماتیک زن، X غیرفعال ممکن است از منشأ پدری یا مادری باشد. و این رخداد کاملاً تصادفی است؛ ولی پس از این‌که یک کروموزوم X در یک سلول غیرفعال شد، تمام سلول‌های حاصل از تکثیر آن، همان X غیرفعال را دارا هستند.

فرار از غیرفعال شدن

اگرچه در سلول‌های پیکری جنس مؤنث قسمت اعظم یک X

2. Familial Testatoxicosis
3. Bar body

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

غیرفعال می‌شود، چندین ناحیه از غیرفعال شدن فرار می‌کنند. این ژن‌ها در سه گروه تقسیم می‌شوند، ۱) ناحیه اتوزومی کاذب روی انتها دو بازوهای کوتاه و دراز X که توالی‌های مطابق آنها روی کروموزوم Y وجود دارد و از این طریق X و Y در میوز جفت شده و از طریق کراسینگ اور به تبادل ماده ژنتیکی می‌پردازند. ژن‌های واقع در قسمت اتوزومی کاذب هم در زن و هم در مرد فعال باقی می‌مانند و هر دو جنس دارای دو نسخه از چنین ژن‌هایی هستند. آلل‌های این ژن‌ها می‌توانند با کراسینگ اور X به Y، انتقال مرد به مرد نشان داده و به این ترتیب از الگوی وراثت اتوزومی تقلید کنند.

گروه دومی از ژن‌های وابسته به X که از غیرفعال شدن می‌گریزند، خارج از ناحیه اوتوزومی کاذب و روی بازوهای کوتاه و بلند قرار گرفته‌اند. این ژن‌ها دارای نسخه‌های همتا روی کروموزوم Y هستند و بنابراین هم مردان و هم زنان دارای دو نسخه فعال از این ژن‌ها هستند. نسخه‌های وابسته به X این ژن‌ها توارث اتوزمی کاذب نشان نمی‌دهند چون در کراسینگ اور شرکت نمی‌کنند. گروه سوم از ژن‌هایی که از غیرفعال شدن می‌گریزند خارج ناحیه اوتوزومال کاذب کروموزوم X واقع شده‌اند و نسخه همتا روی کروموزم Y ندارند، مثل ژن استروئید سولفاتاز (که نقص آن موجب فرم وابسته به X بیماری پوستی ایکتیوز می‌شود) که این ژن بلافاصله پروگزیمال‌تر از ناحیه اتوزومی کاذب قرار داشته و حتی روی X غیرفعال نیز نسبتاً فعال باقی می‌ماند. از آنجا که هیچ نسخه فعالی روی کروموزوم Y در انسان وجود ندارد، سطح بروز در خانم‌ها بیشتر از آقایان است. پدیده فرار از غیرفعال شدن توجیه‌کننده ایجاد علائم بالینی در موارد ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم X مثل X۴۵ در سندرم ترنر است.

از آنجایی که غیرفعال شدن در مرحله ۱۶ تا ۶۴ سلولی به‌طور تصادفی اما پایدار ایجاد می‌شود، حاملین مؤنث نسبت‌های مختلفی از سلول‌ها با یک آلل فعال را دارا بوده و در نتیجه فنوتیپ‌های گوناگونی را نشان می‌دهند. در بدن جنس مؤنث دو جمعیت سلولی وجود دارد که در هریک از آنها یک کروموزوم X فعال و دیگری غیرفعال است به بیان دیگر ژن‌ها نسبت به ژن‌های وابسته به X موزاییک‌هستند.

الگوی وراثت وابسته به X مغلوب

یک جهش وابسته به X مغلوب در تمامی مردانی که آن را دریافت می‌کنند بروز می‌یابد، که به آن آلل همی‌زیگوت گویند. اما فقط در زنانی که برای جهش هموزیگوت هستند دیده می‌شود؛ بنابراین بروز صفت در مردانِ بسیار بیشتر از زنان است.

زنان هتروزیگوت معمولاً بیمار نیستند ولی برخی از آنها ممکن است بیماری را با شدت‌های مختلف را بروز دهند که توسط الگوی غیرفعال شدن تعیین می‌شود.

ژن مسئول بیماری از مرد بیمار به تمام دخترانش منتقل می‌شود و فرزندان مذکر این دخترها ۵۰درصد احتمال به ارث بردن آن را دارند.

ژن به‌طور معمول هیچ‌گاه از مرد بیمار به فرزند مذکر منتقل نمی‌شود ولی به تمام فرزندان مؤنث منتقل می‌شود (دختران ناقل اجباری خوانده می‌شوند).

انتقال ژن ممکن است از طریق حاملین مؤنث صورت گیرد که در این صورت مردان مبتلای خانواده، از طریق افراد مؤنث خانواده با یکدیگر نسبت دارند.

نسبت قابل توجهی از موارد ایزوله به‌علت موتاسیون‌های جدید رخ می‌دهد.

نکته

- احتمال هوموزیگوت بودن یک فرد مؤنث از نظر یک صفت وابسته به X مغلوب بسیار کم است مگر این‌که والدینش هم‌خون باشند.

هموفیلی A سه اختلال وابسته به X است که به‌دلیل نقص در فاکتور انعقادی VIII ایجاد می‌شود. اگر یک مرد هموفیل با یک زن سالم ازدواج کند، تمام پسرها کروموزوم Y را از پدرشان و کروموزوم X را از مادرشان به ارث می‌برند و مبتلا نمی‌شوند، اما تمامی دخترها حامل آلل هموفیلی می‌شوند:

XHXH × XhY ۱/۲ XHXh + ۱/۲XHY

در بیماری هموفیلی سازش مردان مبتلا ۷۰درصد است یعنی تعداد فرزندان مردان بیمار تنها ۷۰درصد مردان غیرمبتلا است.

دیستروفی عضلانی دوشن: بیماریِ عضلانی که پسران خردسال را مبتلا می‌سازد این اختلال معمولاً در زمانی‌که کودک شروع به راه رفتن می‌کند ظاهر می‌شود و به سرعت پیشرفت می‌کند، به گونه‌ای که کودک تا ۱۰ سالگی به صندلی چرخ‌دار محدود می‌شود و بعید است که تا ۱۹ سالگی زنده بماند با بقا تا سن تولیدمثلی سازگار نبوده، بنابراین نمی‌توانند توسط مردان مبتلا منتقل شوند. البته این بیماری وابسته به X مغلوب می‌تواند از طریق حاملین مؤنث (که خود تظاهر بالینی ندارند) فرزندان پسران آن را درگیر کنند.

وراثت وابسته به X غالب

شکل تشخیصی یک شجره‌نامه وابسته به X غالب این است که همه فرزندان مؤنث مرد بیمار مبتلا هستند و هیچ‌یک از فرزندان

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مذکر مرد بیمار، مبتلا نیستند. در هر حالتی غیر از این الگو وراثت اوتوزومی است و نمی‌تواند X-linked باشد. الگوی وراثتی ژن‌ها هیچ تفاوتی با الگوی اتوزومی غالب ندارد و هر کودک یک زن مبتلا، ۵۰درصد، شانس داشتن صفت وراثتی را دارد. به‌عنوان یک قاعده کلی، شیوع فنوتیپ‌های نادر وابسته به X غالب در زمان حدود دو برابر شیوعی در مردان است، گرچه بروز آنها معمولاً در زنان، که تقریباً همیشه هتروزیگوت هستند، بسیار خفیف‌تر است.

راشتیسم هیپوفسفاتمی وابسته به X (راشتیسم مقاوم به ویتامین D): در این بیماری توانایی لوله‌های کلیوی در بازجذب فسفات آسیب می‌بینند، هر ۲ جنس به این بیماری مبتلا می‌شوند اما کاهش سطح سرم فسفات و راشتیسم در زنان هتروزیگوت نسبت به مردان مبتلا شدت کمتری دارد.

بی‌اختیاری رنگدانه نوع۲[1]: یک اختلال وابسته به X غالب که برای مردان هموزیگوت کشنده بوده در نتیجه تنها در زنان دیده می‌شود. در این اختلال بثورات پوستی یک الگو چرخشی، اریتم وزیکول و پوستول، تیره و هیپرپیگمانته شدن اسکار و کمرنگ شدن را نشان می‌دهند.

میکروسفالی، عقب‌ماندگی ذهنی، دندان‌های کوچک یا فقدان دندان و ریختن موها نیز مکرراً دیده می‌شود.

به‌علت مرگ‌زا بودن این بیماری برای مردان، نسبت مردان مبتلا به زنان ۱ به ۲ است و نه ۱ به ۱، IP۲ در اثر موتاسیون در ژن NF و کاپا – B که یک تنظیم‌کننده برای ژن NEMO است رخ می‌دهد.

الگوی وراثت اتوزومی کاذب

وراثت اتوزومی کاذب در مورد ژن‌هایی که در ناحیه اتوزومی کاذب کروموزوم‌های X و Y قرار دارند واقع می‌شود. این ژن‌ها می‌توانند به‌طور غیرعادی بین دو کروموزوم جنسی معاوضه شوند و لذا وراثت اتوزومی را تقلید کنند. دیس کوندرویسیتئوزیس (dischondrosteosis) نوعی دیسپلازی استخوانی همراه با کوتاهی نامتناسب قد و بدشکلی ساعد است که به‌صورت اتوزومی کاذب غالب به ارث می‌رسد. شیوع بالاتر این بیماری در زنان نسبت به مردان احتمال صفت غالب وابسته به X را حتمی می‌کند، درحالی‌که انتقال مرد به مرد به وضوح توارث وابسته به X را زیر سؤال می‌برد. در این بیماری یک ژن اتوزومی کاذب از غیرفعال شدن X می‌گریزد و نوعی عامل رونویسی را که احتمالاً در تنظیم قد دخیل است، کد می‌کند.

1. Incontinentia Pigmenti Type II (IPp)

الگوهای وراثتی غیرمعمول

نقش‌پذیری ژنومی

منظور، شرایطی است که در آنها توارث اختلالات تک‌ژنی از قوانین مندلی تبعیت نمی‌کند.

اختلاف در بروز ژنی بین آلل به ارث رسیده از مادر و آلل به ارث رسیده از پدر نقش‌پذیری ژنومی نامیده می‌شود. یعنی در برخی از بیماری‌های ژنتیکی، بیان فنوتیپ بیماری بستگی به این دارد که آلل جهش‌یافته از مادر به ارث رسیده است یا از پدر. نشان‌گذاری از طریق تغییر ناشناخته‌ای در کروماتین صورت می‌گیرد. که بر بروز ژنی تأثیر گذاشته اما در توالی DNA بی‌اثر است، بنابراین شکل قابل برگشتی از غیرفعال شدن ژنی می‌باشد اما جهش نیست. این پدیده به‌وسیله عناصری از DNA معروف به مراکز نشان‌گذاری که خود در نواحی نشان‌گذاری قرار دارند، صورت می‌گیرد.

بهترین مثال نقش‌پذیری ژنومی سندرم پرادر – ویلی (PWS) و سندرم آنجلمن (AS) است خصوصیات pw چاقی، پرخوری، دست‌ها و پاهای کوچک، قد کوتاه، هیپوگنادیسم و عقب‌ماندگی ذهنی است. که در ۷۰درصد موارد در اثر یک حذف سیتوژنتیک در بازوی بلند پروگزیمال کروموزوم ۱۵ پدری ایجاد می‌شود و برعکس در AS که بیماران با داشتن صورت غیرمعمول، قامت کوتاه، عقب‌ماندگی شدید ذهنی، اسپاسم و تشنج مشخص می‌شوند. در ۷۰درصد موارد همان حذف در ناحیه بازوی بلند کروموزوم ۱۵ اما در کروموزوم مادری دیده می‌شود. اقلیتی از بیماران مبتلا به سندرم پرادر ویلی (۳۰درصد) حذف ژنتیکی دیده نمی‌شود، بلکه یک جفت کروموزوم با منشأ مادری در آنها دیده می‌شود، همچنین درصد کمی از مبتلایان به انجلمن (۵–۳درصد) دو کروموزوم سالم پدری دارند. این حالت که «دیزومی تک‌والدی» نام دارد تأیید می‌کند که پرادر – ویلی و آنجلمن به‌ترتیب نتیجه از دست رفتن نقش ژن‌های پدری و مادری در ۱۵q هستند.

نکته

- علاوه بر حذف کروموزومی و دیزومی تک‌والدی PWS و AS ممکن است در اثر نقص در خود مرکز نشان‌گذاری ایجاد شود.

دیزومی تک‌والدی

به حضور سلول‌های دیزومیک حاوی دو کروموزوم از یک نوع معین، که فقط از یکی از والدین به ارث رسیده باشد. «دیزومی تک‌والدی» گفته می‌شود. اگر همان کروموزوم در مضاعف شدن

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

حضور داشته باشد، ایزدیزومی[1] و اگر هر دو هومولوگ از یکی از والدین حضور داشته باشد هترودیزومی[2] گفته می‌شود. دیزومی تک‌والدی در قسمتی از کروموزوم ۱۱ (Hp) سبب سندرم بک ویت – ویدمان می‌شود.

دیزومی تک‌والدی کروموزوم‌های جنسی را نیز درگیر می‌کند که می‌تواند منجر به انتقال هموفیلی از پدر به پسر شود که در این حالت پسر مبتلا هر ۲ کروموزوم X خود را از پدر به ارث می‌برد. دیزومی تک‌والدی می‌تواند در نتیجه لقاح گامتی از یکی از والدین که فاقد یک هموزیگوت کروموزومی خاص است (به‌عبارتی گامتی که نولی‌زومیک است) با گامتی از والد دیگر که به‌دلیل خطای میوزی دیزومی است، حفظ شود.

نکته

- پزشکان و مشاورینه ژنتیک باید پدیده نشان‌گذاری را به‌عنوان یک علت احتمالی بیماری‌های ژنتیکی در نظر داشته باشند؛ به‌خصوص در موارد بیماری‌های اوتوزومال مغلوب در بیمارانی که تنها یک والد حامل دارند یا در موارد اختلالات وابسته به X که از پدر به پسر منتقل شده‌اند یا به فرم هموزیگوس در زنان بروز کرده‌اند.

موزائیسم

به حضور حداقل دو سری سلول متفاوت از لحاظ ژنتیکی در یک فرد یا یک بافت که از یک زیگوت واحد منشأ گرفته‌اند «**موزائیسم**» گفته می‌شود. قبلاً با موزائیسم به‌علت غیرفعال شدن اتفاقی یکی از کروموزوم‌های در زنان آشنا شدیم.

به‌طور کلی‌تر، جهش‌های برخاسته از سلول‌های منفرد چه در دوره قبل از تولد و چه بعد از آن می‌توانند منجر به شکل‌گیری کولون‌هایی از سلول‌ها شوند که از سلول تخم (زیگوت) مبدا متفاوت هستند.

موزائیسم برای جهش‌های تک‌ژنی چه در سلول‌های سوماتیک و چه سلول‌های زاینده قابل تعریف است.

موزائیسم سوماتیکی (پیکری)

جهشی که در حین رشد جنینی رخ می‌دهد. برای مثال گاهی مواقع NF۱ فقط قسمتی از بدن را مبتلا می‌کند که در این موارد، بیمار دارای والدین طبیعی است علت NF۱ قطعه‌ای جهش در یک سلول اجدادی سوماتیک در قطعه مبتلا می‌باشد.

1. Isodisomy
2. Hetrodisomy

اگر جهش در مراحل اولیه قبل از جدا شدن سلول زاینده از سلول‌های سوماتیک رخ دهد، در هر دو سری سلول سوماتیک و زاینده حضور خواهد یافت بنابراین قابل انتقال به نوزاد در شکل کامل بوده و به‌علاوه سلول‌های سوماتیک آن به شکل موزاییک تظاهر می‌کند.

موزائیسم سلول‌های زاینده

پیش از تقسیم میوز در زنان حدود ۳۰ تقسیم میتوزی و در مردان چند صد تقسیم میتوزی رخ می‌دهد که فرصت خوبی را برای بروز جهش فراهم می‌کند. در مواردی در طی مراحل اولیه نمو والدین، یک جهش سوماتیکی در سلول‌های زاینده یا پیش‌ساز رخ داده است و در تمام کولون‌های سلولی حاصل از آن باقی‌مانده و به گامت‌ها رسیده است. بنابراین در موارد نادر دیده می‌شود والدینی که از نظر فنوتیپی نرمال هستند، دارای بیش از یک فرزند مبتلا هستند (که با جهش جدید اتوزومی غالب توجیه‌پذیر نیست).

در برخی موارد شجره‌نامه‌هایی مربوط استئوژنزس ایمپرفکتا به هموفیلی A، B و دیستروفی عضلانی دوشن را می‌توان با پدیده موزائیسم سلول‌های زاینده توجیه کرد، اما چنین حالتی در دیگر بیماری‌های غالب مانند آکندروپلازی دیده نشده است.

وراثت مادری جهش‌های میتوکندریایی

تمامی میتوکندری‌های سلول تخم، از تخمک تأمین می‌شوند. در نتیجه مادری که حامل جهش در مولکول DNA حلقوی میتوکندریایی (mtDNA) باشد، جهش را به تمام فرزندانش منتقل می‌کند، درحالی‌که پدر حامل همان جهش، آن را به هیچ‌یک از فرزندانش انتقال نخواهد داد. بنابراین نقص MTDNA، نشان‌دهنده توارث مادری است.

کروموزوم میتوکندریایی در تقسیم سلولی به‌دلیل عدم وجود کنترل دقیق در هنگام جدا شدن به درصدهای متفاوتی بین سلول‌های دختر توزیع می‌شود و هر سلول دختر ممکن است درصدهای بسیار متفاوتی از میتوکندری‌های حامل mtDNA جهش‌یافته و طبیعی را دریافت کنند که به همین دلیل کاهش نفوذ، بروز متغیر و پلیوتروپی، خصوصیات معمول شجره‌نامه‌های اختلال میتوکندریایی هستند.

توارث وابسته به Y یا هولندریک به این مطلب اشاره دارد که فقط مردان مبتلا هستنند. یک فرد مبتلا، صفات وابسته به کروموزوم Y را به همه پسرانش و به هیچ‌کدام از دخترانش منتقل می‌کند.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پرسش‌های فصل ۴

۱- شجره‌نامه مقابل نحوه توارث کدام‌یک از بیماری‌های زیر را نشان می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) Albinism
ب) Oculocutaneous albinism
ج) Huntington
د) Becker Muscular dystrophy

۲- کدام‌یک از بیماری‌های زیر الگوی توارث شجره‌نامه زیر را نشان می‌دهد؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) Rett syndrome
ب) Becker's muscular dystrophy
ج) Cystic fibrosis
د) MELAS syndrome

۳- در کدام‌یک از موارد زیر، اختلال میوز با منشأ پدری بیشتر از منشأ مادری است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) سندرم کلاین‌فلتر
ب) سندرم ترنر
ج) سندرم پاتو
د) سندرم ادوارد

۴- توارث شجره‌نامه زیر، با کدام گزینه زیر صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) میتوکندریال
ب) اتوزومال مغلوب
ج) X-linked مغلوب
د) وابسته به Y

۵- مهم‌ترین عوامل ژنتیکی ایجادکننده بیماری‌های مادرزادی کدامند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) تراتوژنیک
ب) تک‌ژنی
ج) کروموزومی
د) چندعاملی

۶- کاریوتایپ فرزند اول بیمار خانواده‌ای مبتلا به سندرم داون به‌صورت (۲۱q, ۲۱q) t, XY, ۴۶ است. در صورت وجود جابه‌جایی در مادر چند درصد احتمال دارد که فرزندان دیگر این خانواده مبتلا به سندرم داون بشوند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) ۲۵
ب) ۵۰
ج) ۱۰۰
د) ۰

۷- احتمال ناقل بودن فرد IV-۲ در شجره‌نامه ذیل کدام‌یک از گزینه‌های ذیل است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) ٪۵۰
ب) ٪۲۵
ج) ٪۶۶
د) ٪۳۳

۸- کدام‌یک از مشخصه‌های مهم الگوی وراثتی اتوزومال غالب است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) هم‌خوانی والدین
ب) انتقال بیماری از والدین سالم
ج) انتقال بیماری از یکی از والد مبتلا
د) انتقال از پدر به پسر

۹- در ارتباط با الگوهای وراثت در انسان، گزینه درست کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) در الگوی مغلوب وابسته به X، افراد مذکور مبتلا، در مقایسه با پسران خون، ناهنجاری را بیشتر به دختران خود انتقال می‌دهند.
ب) در وراثت دوژنی، یک ناهنجاری از اثرات کاهشی جهش‌های هتروزیگوس در دو جایگاه ژنی متفاوت ناشی می‌شود.
ج) در وراثت غالب اتوزومی، مذکرها و مؤنث‌ها با نسبت‌های متفاوت مبتلا می‌شوند.
د) در الگوی غالب وابسته X، مؤنث‌ها با شدت کمتری نسبت به مذکرها مبتلا می‌شوند.

۱۰- شجره‌نامه مقابل بیانگر چه الگوی وراثتی است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) میتوکندریایی
ب) اتوزومی غالب
ج) اتوزومی مغلوب
د) وابسته به X

۱۱- بیماری‌های هانتینگتون (HD)، فیبروز کیستی (CF) و دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) به‌ترتیب دارای چه الگوی وراثتی هستند؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) اتوزومی مغلوب، اتوزومی غالب، وابسته به X
ب) اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به X
ج) اتوزومی مغلوب، وابسته به X، اتوزومی غالب
د) اتوزومی غالب، وابسته به X، اتوزومی مغلوب

۱۲- در ارتباط با الگوهای وراثت «ساده مندلی» گزینه درست کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، رخداد چندائری (Pliotropy) دیده نمی‌شود.
ب) درناهنجاری‌های غالب اتوزومی، یک فرد مبتلا معمولاً دارای یک والد مبتلاست.
ج) هم‌غالب، برای دو صفت آللی که هر دو در حالت هوموزیگوس بیان شوند، به‌کار می‌رود.
د) آکندروپلازی (Achonodroplasia) با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد.

۱۳- خانواده‌ای را در نظر بگیرید که در آن دو فرزند مبتلا به یک بیماری ژنتیکی با الگوی توارثی اتوزومال غالب/ والدینی که در بررسی‌های بالینی هیچ‌یک از علائم و نشانه‌های آن بیماری را بروز نداده‌اند، متولد شده‌اند. کدام‌یک از دلایل زیر برای توجیه این مشاهده محتمل‌تر است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

الف) موتاسیون جدید (New mutation)
ب) عدم نفوذ بیماری (Non-penetrance)
ج) بیان متنوع ژن (Variable expressivity)
د) پدیده هم‌غالبی (Co-domiancncy)

۱۴- در ارتباط با الگوهای وراثت «ساده مندلی» گزینه درست کدام است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) آکندروپلازی (Achondroplasia) با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد.
ب) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، رخداد چند اثری (Pliotro-py) دیده می‌شود.
ج) هم غالبی، برای دو صفت آللی که هر دو در حالت هوموزیگوس بیان شوند، به‌کار می‌رود.
د) در ناهنجاری‌های غالب اتوزومی، یک فرد مبتلا معمولاً دارای یک والد مبتلاست.

۱۵- درصورتی‌که شیوع یک اختلال اتوزومی مغلوب که تعادل هاردی – واینبرگ را نشان می‌دهد یک متر در ۶۴۰۰ باشد، فراوانی ناقلین این اختلال چه میزان است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) ۱in ۲۰ ب) ۱ in ۱۶۰
ج) ۱ in ۸۰ د) ۱ in ۴۰

۱۶- نحوه توارث گروه‌های خونی به چه صورت است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) X- linked ب) Dominant
ج) Recessive د) Co-dominant

پاسخ‌نامه فصل ۴

	الف	ب	ج	د
۱	■			
۲				■
۳		■		
۴	■			
۵				■
۶		■		
۷				■
۸	■			
۹	■			
۱۰		■		
۱۱		■		
۱۲		■		
۱۳		■		
۱۴	■			
۱۵	■			
۱۶	■			

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۵ جهش و چندشکلی

توالی DNA هسته‌ای بین دو انسان حدود ۹۹/۹درصد یکسان است و همان درصد کم تفاوت مسئول گوناگونی ژنتیکی در میان انسان‌ها است. برخی از تفاوت‌ها در توالی DNA تغییر فنوتیپی ایجاد نمی‌کنند ولی برخی دیگر باعث ایجاد بیماری می‌شوند.

جهش

به هر گونه تغییری در توالی نوکلئوتیدی یا آرایش DNA، جهش گفته می‌شود. می‌توان جهش‌ها را در ۳ گروه مورد بررسی قرار داد.

۱. جهش‌های ژنومی، مؤثر بر تعداد کروموزوم‌ها در سلول
۲. جهش‌های کروموزومی، اصلاح‌کننده ساختمان هریک از کروموزوم‌ها
۳. جهش‌های ژنی، اصلاح‌کننده هریک از ژن‌ها

جهش‌های ژنومی تغییراتی در تعداد کروموزوم‌های دست‌نخورده، هستند که به‌علت خطاهایی در تفکیک کروموزوم‌ها در طی میوز یا میتوز به وجود می‌آیند. جهش‌های ژنومی، آنوپلوئیدی کروموزومی ایجاد می‌کنند و شایع‌ترین جهش‌های انسانی هستند (برای مثال تریزومی ۲۱ در سندرم داون) جهش‌های کروموزومی، عدم تعادلی بخشی از یک کروموزوم مانند مضاعف‌شدگی‌ها، حذف‌شدگی‌ها و غیره هستند. جهش‌های ژنی، تغییر در توالی DNA هستند که در محدوده‌ای از یک نوکلئوتید تا هزاران جفت ژن تأثیر می‌گذارند.

جهش‌های ژنی در اثر خطاهای ایجادشده در مسیر طبیعی همانندسازی DNA و یا جهش حاصل از ناتوانی در DNA صدمه‌دیده حاصل می‌شوند. برخی از این جهش‌ها خودبه‌خودی هستند درحالی‌که برخی دیگر در اثر عوامل فیزیکی یا شیمیایی به نام موتاژن‌ها ایجاد می‌شوند.

نکته

اکثر خطاهای رخ داده همانندسازی DNAS مانند جایگزینی باز اشتباه توسط آنزیم‌های ترمیم DNA شناسایی شده و تصحیح می‌شوند ولی جهش‌های غیرمرتبط با همانندسازی DNA که به‌طور خودبه‌خودی یا در اثر موتاژن‌ها ایجاد می‌شوند، دائمی هستند.

انواع جهش در بیماری‌های ژنتیکی انسان (جایگزینی نوکلئوتیدی، درج‌شدگی و حذف‌شدگی)

۱) جایگزینی نوکلئوتیدی (جهش نقطه‌ای)

جایگزینی یک نوکلئوتید منفرد در توالی DNA می‌تواند رمز بازهای سه‌تایی را تغییر دهد و باعث جایگیری اسید آمینه‌ای در محل اسید آمینه دیگر شود. این جهش‌ها را «جهش‌های اشتباهی» نیز می‌گویند.

جهشی که یک کدون خاتمه دهند، ایجاد کند می‌تواند باعث توقف زودرس شود. جهشی که یکی از ۳ کدون «ایست» را ایجاد کند جهش بی‌معنی نامیده می‌شود. mRNA حاصل یا بسیار ناپایدار بوده و یا در صورت پایداری نسبی در رسیدن به مرحله ترجمه، فراورده شاخه‌دار ترجمه معمولاً به حدی ناپایدار است که سریعاً داخل سلول تجزیه می‌شود.

موتاسیون سوماتیکی می‌توانند باعث بیماری با سن شروع در بزرگسالی مثل سرطان شوند، اما نمی‌توانند به فرزندان منتقل گردند. یک جهش در بافت گنادی یا یک گامت می‌تواند به نسل‌های بعد منتقل شود مگر آنکه بر روی باروری یا بقا تا بزرگسالی اثر بگذارد.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

جهش‌ها می‌توانند بر توالی پلی‌پپتیدی یک پروتئین کدشده اثر بگذارند که آنها را می‌توان به دو دسته مترادف[1] و نامترادف[2] تقسیم کرد.

جهش خاموش یا مترادف: اگر جهش محصول پلی‌پپتیدی یک ژن را تغییر ندهد جهش مترادف یا خاموش نامیده می‌شود.

جهش نامترادف: اگر جهش منجر به تغییر یک پلی‌پپتید شود، جهش نامترادف است. فراوانی این جهش نسبت به جهش مترادف کمتر است.

نقاط داغ[3] جهش

جایگزینی یک پورین در محل پورین دیگر (A G) یا یک پیریمیدین در محل پریمیدین دیگر (T C) انتقال[4] نامیده می‌شود. در مقابل جایگزینی یک پورین در محل یک پیریمیدین یا برعکس را **انتقال متقاطع**[5] می‌نامند. اگر جایگزینی نوکلئوتید پدیده‌ای تصادفی بود، باید فراوانی اتصال متقاطع دو برابر انتقال می‌بود؛ چون به ازاء هر باز، دو حالت انتقال متقاطع و لی فقط یک حالت انتقال وجود دارد؛ اما در عمل فراوانی انتقال بیش از حد انتظار است. دیده شده است که این فراوانی بالا به‌علت این است که عمده‌ترین فرم تغییر DNA در ژنوم انسان، میتلاسیون سیتوزین و در نتیجه ایجاد ۵- متیل سیتوزین است؛ مخصوصاً وقتی که درست ′۵ نسبت به یک باز گوانین واقع شده باشد. خودبه‌خود ۵- متیل سیتوزین به تیمیدین باعث ترانزیسیون‌های C T یا G A می‌شود، (بسته به این‌که در کدام رشته DNA، ۵-متیل سیتوزین جهش‌یافته باشد) بیش از ۳۰درصد تمام جایگزینی‌های تک‌نوکلئوتیدی از این نوع هستند. از این‌رو دی‌نوکلئوتید CG، نمایانگر یک «نقطه داغ» حقیقی برای جهش در ژنوم انسان است.

حذف‌شدگی‌ها و درج‌شدگی‌ها

برخی از حذف‌شدگی‌ها و درج‌شدگی‌ها تنها بر تعداد کمی از جفت بازها تأثیر می‌گذارند، اگر تعداد بازهای درگیر مضربی از عدد ۳ نباشد چهارچوب خواندن از محل جهش به بعد تغییر می‌کند. این جهش‌ها را، «جهش‌های چهارچوبی»[6] می‌نامند، اما اگر درج یا حذف مضربی از ۳ باشد تنها اسید آمینه مربوطه در فراورده ژنی ترجمه شده حذف یا درج می‌شود.

1. Synonymous
2. non-Synonymous
3. Hotspots
4. Transition
5. Transversion
6. Frameshift Mutations

نکته

- جهش به‌علت درج‌شدگی بسیار نادرتر از حذف‌شدگی است.

یک علت مهم جهش در برخی اختلالات، حذف‌شدگی یا دوبرابرشدگی[7] به‌علت پدیده نوترکیبی بین توالی‌های DNA مشابه یا یکسان است. همان‌طور که قبلاً گفته شد، برخی ژن‌ها، اعضا خانواده‌های چندژنی هستند. وقتی اعضا چنین خانواده‌ای در یک ناحیه از کروموزوم با اتصال سر به دم به‌صورت پشت سر هم قرار می‌گیرند، گاهی در تقسیم میوز یا میتوز، از امتداد صحیح خارج شده و از جفت شدن پرهیز می‌کنند و نوترکیبی رخ داده بین کروموزوم‌ها یا کروماتیدهایی که به طرز صحیح جفت نشده‌اند، منجر به حذف‌شدگی یا دوبرابرشدگی ژن می‌شود.

رده جدیدتری از جهش‌ها در اختلالاتی مانند بیماری **هانتینگتون و سندرم X شکننده**[8] دیده شده است. در این بیماری‌ها یک تکرار سه‌نوکلئوتیدی ساده واقع در ناحیه رمزدار (هانتینگتون) و یا در یک ناحیه رونویسی شده اما ترجمه نشده از ژن (سندرم X شکننده) گسترش یافته و مانع بروز طبیعی ژن می‌شود. در حالت اول فراورده پروتئینی غیرطبیعی تولید می‌شود، درحالی‌که گسترش تکراری در بخش‌های رونویسی شده اما ترجمه نشده از یک ژن ممکن است مانع رونویسی یا پردازش mRNA شود.

نکته

به‌علت تفاوت‌هایی که از نظر تعداد و زمان تقسیم‌های میتوز و میوز بین دو جنس مؤنث و مذکر و جود دارد، فراوانی و انواع جهش در گامت‌های پدری و مادری متفاوت است. در تخمک‌گذاری هر تخمک هاپلوئید محصول حدود ۲۲ میتوز در پی زندگی جنینی است که پس از آن وارد میوز I شده و در این مرحله سال‌ها باقی می‌ماند. سرانجام میوز I در زمان تخمک‌گذاری کامل می‌شود هرچه تخمک زمان طولانی‌تری را در میوز I سپری کند، احتمال خطا در زمان تکمیل میوز I بیشتر می‌شود. به همین علت است که عدم انفصال میوزی (Nondisjunction) که منجر به تریزومی در کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ می‌شود، بیشتر در سلول‌های زایای مادری رخ می‌دهد و با افزایش سن مادر احتمال این خطاها بیشتر می‌شود.

از طرفی چون DNA موجود در اسپرم چرخه‌های همانندسازی بیشتری نسبت به تخمک طی کرده است، می‌توان انتظار داشت

7. Duplication
8. Fragile X Syndrome

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

که جهش‌های برخاسته از خطاهای همانندسازی بیشتر از منشأ پدری باشند و به‌علاوه هرچه مرد، مسن‌تر باشد، به‌علت چرخه‌های همانندسازی بیشتری که قبل از میوز رخ داده است، فراوانی جهش‌های جدید با منشأ پدری بیشتر باشد. در واقع بیشتر بودن جهش‌های ژنی با منشأ پدری در برخی اختلالات مثل نوروفیبرو ماتوز، آکندروپلازی و هموفیلی B دیده شده است ولی در سایر بیماری‌ها چنین الگوی وجود ندارد علت تفاوتی که از این نظر بین بیماری‌های مختلف وجود دارد مشخص نیست.

اکثر جهش‌ها در سلول‌های پیکری رخ می‌دهند و لذا قابل توراث نیستند اما ممکن است به سرطان منجر شوند. جهش‌های کروموزومی مانند جابه‌جایی‌ها و وارونه‌شدگی‌ها مسئول بسیاری از لوسمی‌ها و لنفوم‌های بدخیم هستند.

در برخی موارد از دست رفتن عملکرد پروتئین‌های لازم برای همانندسازی یا ترمیم طبیعی DNA منجر به بروز اختلالات اتوزومی مغلوب مانند گزرودرما پیگمنتوزوم[1]، آتاکسی تلانژکتازی[2]، کم‌خونی فانکونی[3]، سندرم بلوم[4] می‌شود که بیمار را مستعد انواع بیماری می‌کند.

اثرات عملکردی جهش‌ها بر پروتئین

جهش‌ها اثرات فنوتیپی خود را به یکی از دو روش فقدان عملکرد یا افزایش عملکرد اعمال می‌کنند.

جهش‌های فقدان عملکرد، باعث کاهش فعالیت یا فقدان کامل محصول ژنی می‌شوند. در حالت اول که باعث کاهش فعالیت یا پایداری محصول ژن می‌شود، به‌عنوان هیپومورف شناخته می‌شود، حالت دوم به‌عنوان آلل صفر (nuLL) یا آمورف (بی‌خاصیت) نامیده می‌شود.

عدم کفایت هاپلوئیدی[5]: در جهش‌های فقدان عملکرد که در حالت هتروزیگوت نیمی از مقادیر طبیعی محصول ژنی باعث ایجاد اثرات فنوتیپی می‌شود، جهش‌های عدم کفایت هاپلوئیدی نامیده می‌شود.

جهش‌های کسب عملکرد یا افزایش عملکرد: باعث افزایش سطح بیان ژن یا ایجاد عملکرد جدیدی برای محصول ژنی می‌شوند.

چندشکلی ژنتیکی

به حالتی که آلل‌ها دارای فراوانی بیش از ۱درصد در جمعیت عمومی باشند «**چندشکلی ژنتیکی**» گفته می‌شود. در مقابل آلل‌هایی با فراوانی کمتر از ۱درصد را طبق قرارداد "انواع Y نادر" می‌نامند.

نکته

- بیشتر (ولی نه همه) جهش‌های منجر به بیماری ژنتیکی جزء انواع نادر هستند.

گروه‌های خونی مثالی برای چندشکلی ژنتیکی است. لانداشتاینر[6] گروه خونی افراد را برحسب وجود آنتی‌ژن A و B روی سطح گلبول قرمز در چهار گروه تقسیم‌بندی کرد. (A، B، O، AB) افراد نوع A دارای آنتی‌ژن A، نوع B دارای آنتی‌ژن B، نوع AB واجد هر دو آنتی‌ژن A و B و نوع O فاقد هر دو آنتی‌ژن‌اند. زمانی‌که گلبول قرمز فاقد آنتی‌ژن A باشد، سرم حاوی آنتی A و در صورت فقدان آنتی‌ژن B سرم، حاوی آنتی B خواهد بود گروه‌های خونی ABO توسط لوکوسی روی کروموزوم ۹ تعیین می‌شوند. آنتی‌ژن‌های A و B با اضافه شدن گروه‌هایی بر روی یک پروتئین سطحی RBC ها به نام آنتی‌ژن H ایجاد می‌شوند.

آلل B نوعی گلیکوزیل ترانسفراز را کد کرده و D-گالاکتوز را به پروتئین H اضافه می‌کند. آلل A، N-استیل گالاکتوزآمین را به ماده پیش‌ساز اضافه کرد. آنتی‌ژن A را به وجود می‌آورد. آلل O محصولی را کد می‌کند که فاقد فعالیت ترانسفرازی بوده و هرگز به‌طور قابل تشخیصی بر ماده H تأثیر نمی‌گذارد. تفاوت در یک توالی چهار نوکلئوتیدی بین آلل‌های A و B منجر به تغییرات آمینواسیدی شده و اختصاصیت گلیکوزیل ترانسفراز کدشده توسط ژن ABO را تغییر می‌دهد. آلل O دارای حذف‌شدگی یک جفت باز منفرد در ناحیه کدکننده ژن ABO است که باعث تغییر چهارچوب خواندن و از بین رفتن فعالیت ترانسفرازی در افراد با گروه خونی O می‌شود.

سیستم Rh: هم‌رده سیستم ABO بوده نقش مهمی در **بیماری همولیتیک نوزادان** (HDN) و در ناسازگاری‌های انتقال خون دارد در فنوتیپ RH مثبت. آنتی‌ژن RH-D توسط ژنی روی کروموزوم یک بر روی RBC بروز می‌کند. فنوتیپ RH منفی در اثر هوموزیگوت بودن برای آلل غیرفعال از ژن RH-D ایجاد می‌شود.

بیماری همولیتیک نوزادان: زمانی‌که خانم باردار RH منفی حامل یک جنین RH مثبت باشد. با عبور مقادیر کم خون جنین از سد جفتی به بدن مادر آنتی‌بادی‌های ضد RH سنتز شده و به گردش خون جنین برمی‌گردد. این آنتی‌بادی با لیز گلبول‌های قرمز موجب "بیماری همولیتیک نوزاد" می‌شود.

1. Xeroderma Pigmentosum
2. Ataxia Telangieetasia
3. Fanconi Anemia
4. Bloom Syndroma
5. Haplo-Insufficiency
6. Landsteiner

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پرسش‌های فصل ۵

۱- در رابطه با جهش ژنی کدام جمله صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) شکل Transversion بیشتر از شکل Transition رخ می‌دهد.

ب) دی‌نوکلئوتید CPG در ژنوم نقاط داغ جهش نامگذاری شده‌اند.

ج) تکراری‌های سه‌تایی بیشتر از طول خاص به‌طور پایدار طی تقسیمات میوز منتقل می‌شوند.

د) اگر حذف‌های توالی‌کننده مضربی از ۳ باشد چارچوب خواندن تغییر می‌کند.

۲- جهشی که در آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوس، فعالیت پروتئین یا عملکرد خود را از دست می‌دهد چه نام دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Non-synonymus ب) Haploinsufficiency

ج) Negative- dominant د) Negative-recessives

۳- فراوان‌ترین جهش گزارش شده در ژنوم انسان کدام است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Small deletion ب) Gross insertion

ج) Repeat variations د) Missense or nonsense

۴- فراوان‌ترین نوع جهش در انسان از کدام نوع زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پیرایش ب) بدمعنی

ج) حذف یا درج‌های کوچک د) تنظیم

۵- جهش ژنی که طی آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوس، فعالیت پروتئین یا کارکرد خود را از دست می‌دهد، چه نام دارد؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) Non-Synonymous ب) منفی — غالب

ج) Dynamic د) Indels

۶- موتاسیون در کدام‌یک از ژن‌های زیر می‌تواند باعث سرطان پروستات شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) BRCA1 ب) PSA

ج) Rb1 د) SMAD4

۷- کدام مورد زیر درباره جهش‌های ژنی، درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) جایگزینی یک باز پورین با یک باز پیریمیدن (یا برعکس)، Transition نامیده می‌شود.

ب) یک جهش حذفی مستلزم حذف حدود ۵ تا ۱۰ نوکلئوتید است.

ج) اکثریت بالایی از جهش‌ها توسط خطاهایی در همانندسازی و ترمیم DNA به شکل خودبه‌خودی رخ می‌دهند.

د) چنانچه یک جهش به تغییری در پلی‌پپتید کد شده منجر شود، جهش Synonymous خوانده می‌شود.

۸- ویژگی‌های بالینی در کدام دسته از ناهنجاری‌های ژنتیکی می‌توانند از فردی به فرد دیگر، حتی در یک خانواده، گوناگونی چشم‌گیر نشان دهند؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Mitochondrial

ب) Autosomal Dominant

ج) Chromosomal

د) Multifactorial

۹- جهشی که به کاهش فعالیت یا کاهش پایداری ژنی منجر شود چه نام دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) Haploinsufficiency ب) Hypomorph

ج) Amorph د) Exon Skipping

۱۰- در خصوص ژن TP۵۳ کدام گزینه درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) یک پروموتور است و اثر ساپرس توموری دارد.

ب) یک TF (فاکتور رونویسی) است و در افزایش آپوپتوز نقش دارد.

ج) یک انکوژن است که باعث سارکوما می‌شود.

د) جهش در آن باعث تغییر چرخه سلولی از فاز S به G1 می‌گردد.

۱۱- کدام مورد زیر درباره جهش‌های ژنی، درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) جایگزینی یک باز پورین با یک باز پیریمیدین (یا برعکس)، Transition نامیده می‌شود.

ب) یک جهش حذفی مستلزم حذف حدود ۵ تا ۱۰ نوکلئوتید است.

ج) اکثریت بالایی از جهش‌ها توسط خطاهایی در همانندسازی و ترمیم DNA به شکل خودبه‌خودی رخ می‌دهند.

د) چنانچه یک جهش به تغییری در پلی‌پپتید کد شده منجر شود، جهش Synonymous خوانده می‌شود.

۱۲- در مورد ایجاد تنوع در آنتی‌بادی‌ها و TCRها کدام مورد صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) مکانیسم‌های ایجاد تنوع در هر مورد کاملاً یکسان است.

ب) سوماتیک هیپرموتاسیون فقط در مورد آنتی‌بادی‌ها اتفاق می‌افتد.

ج) نوترکیبی سوماتیک فقط در مورد TCRها اتفاق می‌افتد.

د) زنجیره‌های α و β در ایمونوگلوبولین‌ها باعث ایجاد تنوع می‌شود.

۱۳- در برخی افراد هتروزیگوت دارای جهش‌هایی که منجر به نقص‌های اتوزومی غالب می‌شوند ممکن است

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

هیچ خصوصیت غیرطبیعی از نظر بالینی بروز نکند. این حالت را کدام یک از اصطلاحات زیر مطرح می‌کند؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) پلیوتروپی (Pleiotropy)

ب) هم‌بازی (Co-dominant)

ج) بیان متنوع (Variable expressivity)

د) عدم نفوذ (Non- Penetrance)

۱۴- در خصوص وراثت میتوکندریایی، کدام‌یک از گزینه‌های زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) تشخیص قبل تولد با دانستن نوع جهش در سایر افراد فامیل به‌راحتی ممکن است.

ب) اسپرم فاقد میتوکندری است.

ج) زنجیره DNA، فاقد اینترون است.

د) تعداد نسخه DNA میتوکندری در تمام سلول‌ها یکسان است.

۱۵- کدام‌یک از انواع جهش‌های زیر اثرات کمتری در عملکرد پروتئین دارد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) جابه‌جایی نوکلئوتید از نوع silent یا synonymous

ب) جابه‌جایی نوکلئوتید در ناحیه پروموتر ژن

ج) جابه‌جایی نوکلئوتید از نوع بی‌معنی (Nonsense)

د) حذف نوکلئوتید از ناحیه کدکننده ژن از نوع Frameshift

۱۶- در خصوص پدیده Anticipation، کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) در نژادهای خاصی اتفاق می‌افتد.

ب) بیماری در نسل بعدی، از نظر علائم و زمان تخفیف می‌یابد.

ج) با جهش‌های دینامیک مرتبط است.

د) در بیماری دیستروفی عضلانی دوشن‌وبکر دیده می‌شود.

۱۷- در خصوص انکوژن‌ها کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) جهش‌های از نوع loss of function است.

ب) جهش شایع از نوع حذف است.

ج) کروموزوم فیلادلفیا از نوع double minute است.

د) جهش در خانواده RAS بیشتر منجر به تومورهای solid می‌شود.

۱۸- برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی کدام تکنیک مؤثرتر است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) MLPA-MS　　ب) CGH Array

ج) Sequencing　　د) PCR Digital droplet

پاسخ‌نامه فصل ۵

	الف	ب	ج	د
۱	■			
۲		■		
۳				■
۴		■		
۵			■	
۶	■			
۷		■		
۸		■		
۹		■		
۱۰		■		
۱۱		■		
۱۲		■		
۱۳				■
۱۴		■		
۱۵	■			
۱۶		■		
۱۷	■			
۱۸		■		

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۶ تفاوت‌های ژنتیکی در جمعیت

ژنتیک جمعیت[1] مطالعه توزیع ژن‌ها در جمعیت‌ها و چگونگی حفظ یا تغییر فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌ها است.

برای مثال ژن CCR5 نوعی گیرنده سیتوکینی سطح سلولی را کد می‌کند که به‌عنوان نقطه ورود برخی سویه‌های بیماری‌زای ویروس نقص ایمنی عمل می‌کند و منجر به سندرم نقص اکتسابی ایمنی[2] (ایدز) می‌شود. نوعی حذف ۳۲ جفت بازی در این ژن، آلل DCCR5 ایجاد می‌کند که پروتئینی فاقد عملکرد ناشی از جهش چهارچوبی و ختم زودرس رونویسی است. افراد هموزیگوت برای آلل DCCR5 به عفونت HIV مقاومند. آلل نرمال و آلل جهش‌یافته به‌راحتی توسط آنالیز PCR از یکدیگر تشخیص داده می‌شوند.

در هر ژن براساس فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده با شمارش آسان آلل‌ها می‌توانیم فراوانی آلل‌ها را مستقیماً تعیین کنیم اگر ۶۴۷ نفر دارای ژنوتیپ CCR5/CCR5، ۱۳۴ نفر CCR5/DCCR5، ۷ نفر DCCR5/DCCR5 باشد، فراوانی آلل CCR5 برابر است با ۰/۹۰۶ = (۲×۶۴۷) + (۱×۱۳۴)۲ × ۷۸۸ و از آنجا که مجموع فراوانی ۲ آلل باید برابر یک باشد.

فراوانی DCCR5 = ۱ − ۰/۹۰۶=۰/۰۹۴

قانون هاردی – واینبرگ

در یک جمعیت می‌توان از نمونه‌ای از افراد جمعیت برای برآورد فراوانی نسبی دو آلل در کل جمعیت استفاده کرده. همچنین با استفاده از «قانون هاردی – واینبرگ» می‌توان فراوانی ژنوتیپ‌ها از روی فراوانی آلل‌ها مورد محاسبه قرار داد.

اگر p فراوانی آللِ A و q فراوانی آلل a در مخزن ژنی بوده و لقاح در جمعیت کاملاً تصادفی باشد، فراوانی سه ژنوتیپ AA، Aa، aa به‌صورت توزیع دوجمله‌ای $(p+q)^2 = p^2 + 2q + q^2$ است. همچنین طبق قانون هاردی – واینبرگ در صورت ثابت ماندن فراوانی آلل p ، q، فراوانی ژنوتیپی جمعیت ثابت و متعادل خواهد ماند (p + q = ۱۰۰درصد یا ۱).

اگر جایگاهی سه آلل داشته باشد و فراوانی آنها p، q، r باشد توزیع ژنوتیپی را می‌توان از بسط سه‌جمله‌ای $(p+q+r)^2$ به‌دست آورد، به‌طور کلی فراوانی ژنوتیپی برای هر تعداد ناشناخته شده از آلل‌ها با فراوانی آللی $p_1 + p_2 + p_n$ می‌توان از بسط[3] $(p_1, p_2, ..., p_n)$ محاسبه کرد.

کاربرد عمده این قانونِ در مشاوره ژنتیکی برای اختلالات اتوزومی مغلوب است. مثلاً در بیماری فنیل‌کتونوری (PKU) فراوانی هوموزیگوت‌های مبتلا در جمعیت به‌علت برنامه‌های غربالگری نوزادان معلوم است ولی هتروزیگوت‌ها حاملین بی‌علامت هستند که از روی فنوتیپ تشخیص داده نمی‌شود. با استفاده از قانون هاردی – و اینبرگ می‌توان تخمینی از فراوانی هتروزیگوت‌ها به‌دست آورد برای مثال فرآوانی PKU در ایرلند ۱/۴۵۰۰ است. یعنی فراوانی حامل در جمعیت ایرلندی ۳درصد می‌باشد.

در برآورد میزان فراوانی ژن‌ها و ژنوتیپ‌های وابسته به X باید به خاطر داشته باشیم که در مورد این صفات در ژنوتیپ مردان

1. Population Genetics
2. Acquired Immunodeficieney Syndrome

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

تنها یک آلل وجود دارد ولی زنان با داشتن دو کروموزوم X دارای ژنوتیپی تابع توزیع دو جمله‌ای و دقیقاً همانند ژنوتیپ‌های اتوزومی هستند. بنابراین مردان دوژنوتیپ ولی زنان ۳ ژنوتیپ دارند. در مورد صنعت کوررنگی قرمز – سبز که در اثر جهش در یک‌سری از ژن‌های کروموزم X به وجود می‌آید، فراوانی عامل نرمال و آلل جهش‌یافته مستقیماً از بروز فنوتیپ مربوط به مردان به‌دست می‌آید.

عوامل برهم‌زننده تعادل هاردی – واینبرگ

برای برقرار بودن قانون هاردی– واینبرگ، جمعیت باید بزرگ باشد و لقاح به‌صورت تصادفی صورت گیرد؛ همچنین فراوانی آللی باید در طول زمان ثابت باقی بمانند چون ۱) میزان جهش زیاد نیست ۲) سلول‌های جنسی افراد با تمام ژنوتیپ‌ها می‌توانند به‌طور تصادفی لقاح کنند و هیچ گزینش خاصی علیه ژنوتیپ خاصی وجود ندارد و ۳) مهاجرت از جمعیت‌های با فراوانی آللی بسیار متفاوت وجود ندارد.

تصادفی نبودن لقاح باعث انحراف وسیع از قانون می‌شود ولی تغییرات فراوانی آلل به‌علت جهش، گزینش یا مهاجرت، انحرافات جزئی‌تری ایجاد می‌کنند.

استثناهای آمیزش تصادفی

ازدواج تصادفی: به انتخاب همسر بدون توجه به ژنوتیپ او گفته می‌شود.

بررسی‌ها نشان داده‌اند که تعدادی از عوامل با دخالت در تصمیم‌گیری فرد در مورد ازدواج سبب غیرتصادفی شدن آمیزش می‌شوند: ۱) قشربندی[1]، ۲) ازدواج دسته‌بندی شده[2] و ۳) هم‌خونی[3].

۱– قشربندی

جمعیت قشربندی شده، جمعیتی‌ست که حاوی تعدادی زیرگروه بوده و این زیرگروه‌ها تا حد زیادی از نظر ژنتیکی در طی تکامل نوین، ثابت مانده باشد و انتخاب همسر محدود به اعضای یک زیرگروه خاص بوده که سبب فزونی هوموزیگوت‌ها و متعاقباً کمبود هتروزیگوت‌ها خواهد شد.

قشربندی هیچ اثری بر فراوانی بیماری‌های اتوزومی غالب ندارد و با افزایش تعداد کم خانم‌های هموزیگوت برای آلل جهش‌یافته، صرفاً اثر جزئی بر فراوانی بیماری‌های وابسته به X خواهد داشت. در مقایسه زیرگروه‌ها از نظر فراوانی تعدادی از ژن‌های بیماری اتوزومی مغلوب با یکدیگر متفاوت خواهند بود. هر زیرگروه دارای دسته اختلالاتی شایع‌تر و دسته اختلالاتی با شیوع کمتر از کل گونه است (مانند بیماری تی ساکس در مردم یهودی اشکنازی نسبت به کل گونه) در نتیجه فراوانی آلل‌هایی خاص در بین گروه‌های جمعیتی مختلف متفاوت است.

۲– ازدواج دسته‌بندی شده یا ازدواج جور شده

افراد تمایل دارند همسرانی انتخاب کنند که از نظر مثلاً سطح هوش، رنگ پوست، استعداد ورزشی و غیره شبیه خود آنها هستند در این موارد ازدواج بسته‌بندی شده از نوع مثبت است. زمانی‌که خصوصیات مشترک بین زوجین به‌طور ژنتیکی تعیین شود اثر ژنتیکی کلی ازدواج دسته‌بندی‌شده مثبت، افزایش هوموزیگوت‌ها و کاهش هتروزیگوت‌ها خواهد بوده است.

در ازدواج دسته‌بندی شده مهم از نظر پزشکی تمایل به انتخاب همسرانی با مشکلات پزشکی مشابه مانند ناشنوایی یا نابینایی مادرزادی یا کوتولگی دیده می‌شود.

۳– هم‌خونی[4]

ازدواج هم‌خون یا خویشاوندی هموزیگوت شدن از نظر آلل‌های ناشایع را مقدور می‌سازد. برخلاف بیماری‌های جمعیت طبقه‌بندی شده که هر زیرگروه آن ممکن است فراوانی بالایی از تعدادی از آلل‌ها داشته باشد. بیماری‌های مغلوبی که در فرزندان والدین خویشاند دیده می‌شود، ممکن است بسیار نادر و غیرمعمول باشد. چون ازدواج با هم‌خون امکان هموزیگوت شدن آلل‌های ناشایع را فراهم می‌کند.

جهش و گزینش[5]

فراوانی یک آلل در یک جمعیت، نمایانگر تعادلی بین میزان پیدایش آلل‌های جهش‌یافته به‌علت جهش و آثار گزینش است.

این‌که آیا آللی به نسل بعدی منتقل می‌شود یا خیر، بستگی به تندرستی تولیدمثلی (f) آن (c) دارد که به‌عنوان تعداد فرزندان افراد مبتلای زنده مانده تا سن تولیدمثل در مقایسه با یک گروه شاهد تعریف می‌شوند و اگر آللی جهش‌یافته دقیقاً همانند آلل طبیعی عمل کند F برابر با یک است. اما اگر آللی سبب مرگ یا عقیمی شود، انتخاب کاملاً بر ضد آن عمل کرده و F برابر صفر می‌شود. یک پارامتر مرتبط ضریب گزینش (s) است که به معنای از دست دادن **تندرستی** بوده و به‌صورت f–۱ تعریف می‌شود.

آلل‌های جهش‌یافته غالب آزادانه در معرض انتخاب هستند. اگر بیماری غالبی کشنده باشد، در صورت نفوذ کامل تمامی

1. Stratification
2. Assortative Mating
3. Consanguinity
4. Consanguinity
5. Selection

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

هتروزیگوت‌ها نیز در معرض گزینش قرار گرفته و تمام آلل‌های مسئول اختلال در یک نسل منفرد برداشته می‌شود. اگر بیماری غالبی مضر اما غیرکشنده باشد افراد مبتلا ممکن است تولیدمثل کنند اما تعداد فرزند کمتری نسبت به حد متوسط فرزندان جامعه خواهد داشت (f کاهش یافته است).

میزان جهش در هر نسل در یک جایگاه ژنی بیماری باید در حد کافی برای توجیه درصد آلل‌های جهش‌یافته از دست رفته به‌علت گزینش در هر نسل باشد. بنابراین میزان جهش (N) باید برابر حاصل ضرب ضریب گزینش (s) در فراوانی آللی (q) باشد.

جهش و گزینش به‌صورت دو نیروی متضاد در جهت حفظ تعادل در فراوانی آللی عمل می‌کنند. بنابراین اگر تندرستی f افراد مبتلا به ناگهان بهتر شود بروز بیماری در جامعه افزایش می‌یابد و به تعادلی جدید می‌رسد.

گزینش بر علیه جهش‌های اتوزومی مغلوب مضر در مقایسه با گزینش بر علیه جهش‌های غالب، اثر به مراتب کمتری بر فراوانی آلل جهش‌یافته در جمعیت دارد. حتی اگر برای افراد هموزیگوت F=۰ باشد به‌دلیل f طبیعی افراد هتروزیگوت آلل‌ها در جامعه حفظ می‌شوند. به بیان دیگر آلل‌ها در هتروزیگوت‌ها مخفی شده و از اثرات گزینش مصون می‌مانند.

در مورد جهش‌های وابسته به X مغلوب، گزینش در مردان همی‌زیگوت رخ می‌دهد نه در زنان هتروزیگوت (تنها در درصد کمی از زنان هتروزیگوت f کاهش یافته است). در اختلالات وابسته به X وخیم از نظر بالینی مانند دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) که انتخاب صرفاً بر علیه افراد همی‌زیگوت (۱/۳ آلل‌های جهش‌یافته) مؤثر است. تنها ژن‌های موجود در زنان حامل به نسل بعدی منتقل می‌شوند. وقتی S=۱ باشد چنین بیماری‌هایی را وابسته به X کشنده ژنتیکی می‌نامند و یک‌سوم تنها نسخه‌های چنین جهشی در هر نسل از بین می‌روند. در نتیجه ۱/۳ تمام افرادی که دچار چنین اختلالات کشنده وابسته به X هستند، حامل جهش جدیداند اما در اختلالات کم شدت‌تر مانند هموفیلی A، میزان جهش‌های جدید کمتر از ۱/۳ است.

گزینش هتروزیگوت‌ها (برتری هتروزیگوت‌ها)

در برخی شرایط محیطی، افراد هتروزیگوت برای بعضی از بیماری‌ها f بیشتری نسبت به هر دو نوع ژنوتیپ هوموزیگوت نشان می‌دهند که این حالت را **برتری هتروزیگوتی** می‌نامند. برای مثال مقاومت مالاریا در افراد هتروزیگوت برای جهش کم‌خونی داسی‌شکل سبب افزایش فراوانی آلل کم‌خونی داسی‌شکل در نواحی غرب آفریقا شده است (فراوانی ۰/۱۵). زیرا هتروزیگوت‌ها به عامل مالاریا مقاوم‌اند. افراد هتروزیگوت برای کم‌خونی داسی‌شکل، گلبول‌های قرمزی دارند که برای عامل مولد مالاریا قابل اقامت نیست، اما تحت شرایط طبیعی نیز داسی نمی‌شود. دو آلل A (طبیعی) و S (جهش‌یافته) را در نظر بگیرید که سه ژنوتیپ ایجاد می‌کنند: AA (طبیعی)، AS (حاملین هتروزیگوت) و SS (بیماری سلول داسی) در نمونه‌ای شامل ۱۲۳۸۷ نفر از جمعیت بالغ غرب آفریقا.

نکته

- حالتی که در آن نیروهای گزینش هم در جهت حفظ یک آلل مضر و نیز حذف آن از مخزن ژنی عمل می‌کنند «چندشکلی متعادل» (Balanced Polymor Phism) نامیده می‌شود.

تصور می‌شود که چند آلل مضر دیگر از جمله ژن‌های مربوط به هموگلوبین C، تالاسمی‌ها و کمبود گلوکز فسفات دهیدروژناز و نیز آلل FY خوش‌خیم سیستم گروه خونی دافی[1] نیز به‌علت اثر محافظتی در برابر مالاریا در فراوانی‌های زیاد فعلی در برخی جمعیت‌ها حفظ شوند.

رانش ژنتیکی

یک علت دیگر فرآوانی بالای آلل‌ها بیماری‌های ضخیم در یک جمعیت پدیده‌ایی به نام رانش ژنتیکی است. رانش ژنتیکی نوسان در فراوانی آلل‌ها به آلل تصادفی در یک جمعیت کوچک است. در جمعیت‌های بزرگ، عوامل تصادفی نمی‌توانند اثرات بزرگ ایجاد کنند و لی در جمعیت کوچک فراوانی‌های آللی از نسلی به نسلی دیگر در اثر شانس و تصادف در نوسان است.

نوسان در فراوانی آلل‌ها به‌علت اثر احتمال بر مخزن ژنی کوچک را «**رانش ژنتیکی**» گویند.

اگر جمعیت کوچک باشد عوامل تصادفی مانند افزایش باروری و یا بقای فرد حامل جهش یا هر دو عامل ممکن است باعث افزایش فراوانی آلل به دلایلی که هیچ ارتباطی با خود جهش ندارند شوند. و فراوانی آلل‌ها از نسلی به نسل دیگر کم و زیاد شود.

یکی از اشکال رانش ژنتیکی اثر مؤسس است. اگر یکی از بنیانگذاران اولیه گروه جدید اتفاقاً حامل آلل در گروه جدید نسبتاً نادری باشد، فراوانی آن آلل به مراتب بیشتر از فراوانی آن در گروه بزرگ‌تر خواهد بود. برای مثال در آفریقای جنوبی جمعیتی که توسط ۲۰ زوج اولیه هلندی بنیانگذاری شد. یکی از مهاجران اولیه ژن مربوط به پورفیری رنگارنگ[2] که نوعی اختلال اتوزومی غالب یا تظاهر نسبتاً دیررس است را وارد جمعیت اولیه کرد. در حال

1. Duffy
2. Varigut Porphria - VP

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

حاضر بروز VP در آفریقای جنوبی ۱/۳۳۳ می‌باشد. VP، ناشی از کمبود آنزیم پروتوپورفیرینوژن اکسیداز است که در مسیر ساخت هِم جای دارد، افراد هتروزیگوت بر اثر مصرف باربیتورات‌ها و عوامل دیگر دچار حساسیت به نور و علائم عصبی – احشایی می‌شوند. امروزه بروز VP در جنوب آفریقا تقریباً ۱ در ۳۳۳ است. میزان بروز VP در فنلاند حدود ۱ در ۱۰۰/۰۰۰ است.

جریان ژن (مهاجرت)

اگر آلل‌های جدید در نتیجه مهاجرت وارد یک جمعیت شوند، بعداً با ازدواج‌های بین افراد واردشده و افراد آن جمعیت، فراوانی آلل‌های مربوطه تغییر خواهد کرد. این انتشار آهسته آلل‌ها در بین مرزهای نژادی و جغرافیایی به‌عنوان جریان ژنی[1] شناخته می‌شود.

نکته

- واژه مهاجرت فقط به معنای گذر از مرزهای جغرافیایی در نظر گرفته نشده است؛ بلکه معنای کلی‌تری شامل: سدهای نژادی، قومی و غیره را در بر می‌گیرد.

فراوانی آلل DCCR5 از حدود ۱۰درصد در اروپای غربی و روسیه به فقط چند درصد در خاورمیانه و شبه‌قاره هند کاهش می‌یابد. این آلل عملاً در آفریقا و خاور دور وجود ندارد که مطرح‌کننده برخاستن این جهش از سفیدپوستان و انتشار آن به داخل جمعیت‌های شرقی‌تر است.

نقشه‌برداری ژنی و پروژه ژنوم انسانی

داشتن نقشه کامل ژنی انسان به معنی دانستن جایگاه ۵۰۰۰۰ ژن روی ۲۴ کروموزوم (۲۲ کروموزوم اتوزومی ۲ + کروموزوم جنسی)، محل‌های آنها در ارتباط با یکدیگر و فواصل بین آنهاست.

دو روش اساساً متفاوت برای جمع‌بندی نقشه‌های ژنی کروموزوم‌های انسان وجود دارد: نقشه‌برداری فیزیکی و نقشه‌برداری ژنتیکی. نقشه‌برداری فیزیکی با استفاده از سنجش‌هایی که نمایانگر فاصله فیزیکی بین ژن‌ها هستند، محل ژن‌ها را روی جایگاه‌های خاصی در طول کروموزوم تعیین می‌کند. اما نقشه‌برداری ژنتیکی از شیوه کاملاً متفاوتی به نام آنالیز پیوستگی[2] برای تعیین فواصل بین ژن‌ها استفاده می‌کند، آنالیز پیوستگی بر پایه اندازه‌گیری احتمال باقی‌ماندن دو ژن در کنار یکدیگر (پیوسته ماندن) در طی میوز در گذار از یک نسل به نسل بعدی استوار است.

1. Gene Flow
2. Linkage Analysis

نقشه‌برداری فیزیکی ژن‌های انسانی ژنتیک سلول‌های پیکری

فیبروبلاست‌ها که معمولاً از بیوپسی‌های پوستی کوچک به‌دست آمده و کشت داده می‌شوند از مفیدترین انواع سلول برای مطالعات ژنتیک سلول‌های پیکری هستند. این سلول‌ها چسبیده به سطوح پلاستیکی یا شیشه‌ای، ۳۰ تا ۱۰۰ نسل تقسیم می‌شوند تا این‌که قدرت تقسیم سلولی بیشتر را از دست می‌دهند (پیری). امروزه از ویروس اپشتن – بار برای تبدیل لنفوسیت‌های خون محیطی به رده‌های سلولی شبه‌لنفوپلاستی فناناپذیر استفاده می‌شود؛ زیرا تهیه نمونه‌های خونی نسبتاً آسان است و روند تغییر شکل سریع و کارآمد می‌باشد. رده‌های تغییر شکل‌یافته پیر نمی‌شوند.

نقشه‌برداری به‌وسیله انتقال کروموزومی

در این روش با انتقال کامل یا انتقال قطعه‌ای از کروموزوم‌های یک سلول دهنده به یک سلول پذیرنده می‌توان ژن‌های مختلف و آلل‌های آنها را در دودمان‌های سلولی مجزای سلولی جدا کرده. سپس با تعیین این‌که پس از انتقال کروموزوم‌ها یا قطعات کروموزومی خاص کدام ژن در یک سلول گیرنده وجود دارند، می‌توان جایگاه کروموزومی ژن‌های انتقال یافته را تعیین کرد.

مخلوطی از سلول‌های پیکری انسان و جوندگان را به‌صورت تک‌لایه یا در یک سوسپانسیون رشد داده، در معرض ترکیبات ادغام‌کننده غشاهای پلاسمایی سلولی قرار داده، دو سلول روهم ادغام می‌شوند و یک سلول هیبرید منفرد ایجاد می‌کند. هیبرید سلول‌های والد جونده و انسان را «**هتروکاریون**»[3] می‌گویند. بلافاصله پس از ادغام، هسته دو سلول، به‌صورت جدا از هم در یک سیتوپلاسم مشترک باقی می‌مانند.

نکته

- به هیبریدهای حاوی هسته‌های یک گونه، هوموکاریون گفته می‌شود. پس از آنکه یک هتروکاریون تحت میتوز و تقسیم سلولی قرار گرفت، محتوای دو هسته به هم آمیخته و یک هسته (هیبریت) منفرد را تشکیل می‌دهند. با تقسیم سلولی بیشتر این هیبریت‌های انسان / جونده تعداد متغیری از کروموزوم‌های انسانی را به‌طور تصادفی از دست می‌دهند.

به آلل ناشناخته‌ای، کروموزوم‌های جونده از بین نمی‌روند. در نتیجه این از دست رفتن تصادفی کروموزوم‌های انسانی، سلول‌های هیبریدی دختر مختلف، حاوی تعداد و ترکیبات متفاوتی از کروموزوم

3. Heterokaryon

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

انسانی هستند. سپس با استفاده از روش تعیین کاریوتیپ دودمان مستقل از سلول‌های هیبریدی را مجزا کرده و از نظر محتوای کروموزوم انسانی تجزیه تحلیل نمایند.

ادغام سلول‌های پیکری کارآمد نیست: اکثر سلول‌ها در کشت ادغام نمی‌شوند و در مورد آنهایی که ادغام می‌شوند، هیچ شیوه‌ای برای تضمین این‌که یک سلول انسان همیشه با یک سلول جونده و نه یک سلول انسانی دیگر ادغام شود وجود ندارد. از شرایط و فنون خاص کشت سلولی برای از بین بردن سلول‌های والد ادغام نشده و هیبریدهای مشتق از هوموکاریون‌های فاقد قدرت بقا و در عین‌حال، اجازه زنده ماندن و رشد هیبریدهای متشکل از هتروکاریون‌ها استفاده می‌شود، یکی از قدیمی‌ترین و رایج‌ترین آنها، استفاده از محیط حاوی هیپوگزانتین، آمینوپترین و تیمیدین است.

به یک مجموعه از کلون‌های هیبریدی مستقل پانل گفته می‌شود که برای نقشه‌برداری یک ژن یا قطعه DNA به یک کروموزوم خاص به‌کار می‌رود. این کار به‌راحتی با آزمایش هیبریدی‌های پانل از نظر وجود یا فقدان یک ژن خاص انجام می‌شود. نتایج با کروموزوم‌های انسانی باقی‌مانده در هر هیبرید مطابقت داده می‌شوند تا هم‌خوان بین وجود یک کروموزم خاص و وجود یک ژن تعیین شود. برای مثال نشان داده شد که وجود یک ژن هگزوزآمینیداز A، که جهش آن باعث بیماری تای – ساکس می‌شود، با وجود کروموزم ۱۵ انسانی در یک پانل همبستگی دارد؛ به این ترتیب که تمام کلون‌های هیبریدی که کروموزوم ۱۵ را حذف می‌کنند حاوی ژن هگزوزآمینیداز A هستند و تمام کلون‌هایی که کروموزوم ۱۵ را از دست می‌دهند، فاقد هگزوزآمینیداز A هستند. این همبستگی کامل فقط در مورد کروموزوم ۱۵ (و نه هیچ کروموزوم دیگر) دیده می‌شود، بنابراین می‌توان وجود یک ژن انسانی را با اندازه‌گیری فعالیت بیوشیمیایی آن پایش کرد که اولاً آن ژن در هیبریدهای سلولی بیان شود ثانیاً فعالیت ژن انسانی از جونده قابل تمییز باشد. امروزه بیشتر از روش‌های DNA و شامل PCR و لکه‌گذاری ساتل که ژن انسانی را از جونده افتراق می‌دهند، استفاده می‌شود این نوع آنالیز همبستگی ورپانلی از هیبریدهای سلول سوماتیک با اختصاصیت بینابینی امکان انتساب هزاران ژن به تک تک کروموزوم‌های انسانی را ایجاد کرده است. همچنین با جداسازی کروموزوم‌های انسانی با ساختار غیرطبیعی در هیبریدهای سلول‌های سوماتیک، می‌توان قدرت تفکیک را بالا برد. اگر ژن خاصی تنها در آن دسته از هیبریدهایی که کروموزوم حذف شده یا جابه‌جا شده دارند، موجود باشد، می‌توان محل ژن را در بخشی از کروموزوم حفظ‌شده در هیبریدها تعیین کرد. از طرف دیگر، اگر محل ژنی روی یک کروموزوم خاص معلوم باشد اما این ژن در هیبریدی حاوی یک نسخه حذف شده یا جابه‌جا شده از آن کروموزوم وجود نداشته باشد محل ژن را می‌توان به بخشی از کروموزوم غایب منتسب کرد.

نقشه‌برداری هیبرید اشعه[1]

با نقشه‌برداری هیبرید به‌وسیله اشعه می‌توان نقشه‌برداری ژنی را با قدرت تفکیک به مراتب بالاتر انجام داد در این روش هیبریدسازی از توانایی پرتو X در ایجاد شکست‌های دورشته‌ای در DNA استفاده می‌شود. با استفاده از پرتو X، کروموزوم انسانی را قطعه قطعه کرده سپس با سلول‌های یک جونده هیبرید می‌سازند. هیبریدهای حاوی قطعات کروموزومی انسان را می‌توان به کمک انتخاب در HAT از هم جدا کرد. هرچند دو ژن انسانی روی یک کروموزوم به هم نزدیک‌تر باشند، احتمال بروز شکستگی ناشی از اشعه X بین آنها کمتر است، در نتیجه از نظر فیزیکی در بسیاری از هیبریدها یکسان حفظ می‌شوند. اما ژن‌هایی که نزدیک یکدیگر نیستند در هیبریدهای یکسان وجود ندارند. در نهایت با استفاده از نوعی تجزیه و تحلیل آماری با توجه به میزان همبستگی دو ژن در دودمان‌های هیبرید با اشعه می‌توان سنجشی از فاصله بین دو ژن به‌دست آورد.

نقشه‌برداری به‌وسیله مقدار ژن با استفاده از سلول‌های بیمار

شناسایی تفاوت‌های مقدار فراورده‌های ژنی یا خرد توالی‌های ژنی بین رده‌های سلولی فرد بیمار حاوی تعداد متفاوتی از نسخه‌های یک ژن خاص، اساس این رویکرد است. برای انتساب ژن‌ها به کروموزوم ۲۱ با استفاده از رده‌های سلولی به‌دست آمده از افراد مبتلا به سندرم داون تریزومی ۲۱ این روش اولین‌بار استفاده شد. امروزه یکی از مهم‌ترین کاربردهای این روش انتساب ژن‌های بیماری‌های وابسته به X به نواحی خاصی از کروموزوم X از طریق بررسی افراد مذکر دچار حذف‌شدگی‌های کروموزوم X قابل شناسایی بخشی از به روش سیتوژنتیک، است.

نقشه‌برداری ژنی به‌وسیله هیبریدسازی فلورسانس درجا[2] (FISH)

روش‌هایی که تاکنون بحث شدند همگی غیرمستقیم بودند. با استفاده از شیوه هیبریدسازی درجا که شامل هیبرید کردن مستقیم کاوشگرهای نشان‌دار DNA (یا RNA) با کروموزوم‌های متافازی است، می‌توان محل ژن را مستقیماً مشاهده کرد. در این روش

1. Radiation Hybrid Mapping
2. FISH

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

DNA کروموزوم‌های متافازی با تغییر ماهیت قابل هیبرید شدن با کاوشگر شده سپس محل سیگنال هیبرید شدن و در نتیجه جایگاه ژنی که کاوشگر با آن هیبرید می‌شود را تعیین می‌کنند.

روش که از فیبرهای کروماتینی اینترفاز استفاده می‌کند، قدرت تفکیک بالاتر دارد. مارکرهای نزدیک به هم (به فاصله چندین صد باز) وقتی با رنگ‌های مختلف نشان‌دار شوند می‌توانند از هم تفکیک شده و به این شکل، ترتیب آنها نسبت به یکدیگر تعیین می‌شود. این روش، اطلاعات جزء به جزء در مورد ترتیب و فاصله بین هریک از ژن‌ها در مجاورت یک ژن بیماری‌زا را فراهم می‌سازد.

نقشه‌برداری ژن‌های انسانی با آنالیز پیوستگی

پیوستگی را می‌توان به‌صورت تمایل آلل‌های نزدیک به هم بر روی یک کروموزوم در انتقال با یکدیگر به‌صورت یک واحد دست‌نخورده در طی میوز تعریف کرد. در این روش از مطالعات بر روی خانواده‌ها برای تعیین پیوستگی در ژن از یک نسل به نسل بعدی استفاده می‌شود.

آنالیز پیوستگی تنها شیوه‌ای است که نقشه‌برداری از ژن‌هایی را که صرفاً به‌صورت صفات فنوتیپی قابل شناسایی هستند، مقدور می‌سازد. اکثریت ژن‌های زمینه‌ای بیماری‌های ژنتیکی نیز در این گروه قرار می‌گیرند زیرا نه اساس بیوشیمیایی و نه پایه مولکولی آنها روشن نشده است.

همان‌طور که گفته شد کروموزوم‌های همولوگ در میوز I جفت شده و در طول دوک میوزی ردیف می‌شوند. همولوگ‌های پدری و مادری با کراسینگ اور به تبادل قطعات هومولوگ پرداخته و کروموزوم‌های جدید پدید می‌آورند. بنابراین کروموزوم‌های هر فرد هرگز با دو نسخه موجود در والدین یکسان نیستند.

با بررسی نوترکیبی هومولوگ در میوز، می‌توانیم وقوع نوترکیبی در طول کروموزوم‌های هومولوگ را تعیین کنیم. زمانی‌که تعداد ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب مساوی باشد، گفته می‌شود که این جایگاه‌ها غیرپیوسته‌اند، اما جایگاه‌های روی یک کروموزوم لزوماً پیوسته نیستند. ژن‌های واقع روی یک کروموزوم را سین‌تنیک[1] (به معنای روی یک نخ) می‌نامند. همواره به‌طور متوسط ۱ تا ۳ واقعه نوترکیبی در طول هر کروموزوم در میوز رخ می‌دهد. اگر دو جایگاه سین‌تنیک روی یک کروموزوم آنقدر از هم دور باشند که در هر میوز حداقل یک تبادل متقاطع بین آنها صورت بگیرد. ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب به نسبت‌های مساوی در فرزندان روی خواهد داد و دو جایگاه ظاهراً غیروابسته به نظر می‌رسند، گویی که روی کروموزوم‌های مجزا قرار دارند.

1. Syntenic

آنالیز پیوستگی ژنتیکی

۱. اگر ژنوتیپ‌های نوترکیب و غیرنوترکیب به‌طور متوسط به نسبت‌های مساوی در فرزندان دیده شوند ۲ جایگاه ژنی به فاصله بسیار زیادی از هم روی یک کروموزوم قرار دارند.

۲. اگر دو جایگاه روی یک کروموزوم به حدی به یکدیگر نزدیک باشند که هرگز بین آنها تبادل متقاطع صورت نگیرد پیوستگی کامل وجود دارد.

۳. حالتی در بین این دو سر طیف است که در آن دو جایگاه ژنی به حد کافی از هم دورند و نوترکیبی بین آنها در بعضی از میوزها صورت می‌گیرد و نه در همه میوزها و چه فراوانی نوترکیبی کمتر باشد، دو جایگاه به یکدیگر نزدیکترند. نماد رایج برای فراوانی نوترکیبی حرف یونانی q است. وقتی گفته می‌شود q، ۲۰درصد است یعنی ۲۰درصد میوزها نوترکیب می‌باشد.

فاصله ژنتیکی: فاصله ژنتیکی به‌وسیله واحد «**سانتی مورگان**»[2] اندازه‌گیری می‌شود. هر سانتی مورگان به‌صورت فاصله ژنتیکی که به‌طور متوسط در یک درصد موارد نوترکیبی روی آن رخ می‌دهد، تعریف می‌شود. لذا هنگامی که فراوانی نوترکیبی ۲۰درصد باشد می‌توان تخمین زد که این دو از نظر ژنتیکی تقریباً ۲۰ سانتی مورگان با یکدیگر فاصله دارند.

آنالیز پیوستگی چندنقطه‌ای

به روش تعیین ترتیب سه جایگاه "آنالیز چندنقطه‌ای" گفته می‌شود. اصل این آنالیز تعیین ترتیب نشانگرها با به‌حداقل‌رساندن تعداد تبادلات متعدد آشکار است.

پروژه ژنوم انسانی

تلاشی بین‌المللی برای نقشه‌برداری و نهایتاً تعیین توالی تمام ۵۰۰۰۰ ژن تخمینی است. تأکید ابتدایی این پروژه بر ساخت نقشه‌های پیوستگی فیزیکی و ژنتیکی هر ۲۲ کروموزوم و نیز کروموزوم‌های جنسی و گردهم‌آوری مجموعه‌های هم‌پوشانی کننده کولون‌ها، که هر کروموزوم را از تلومر تا تلومر پوشش می‌دهد، در جهت تسهیل شناسایی و جداسازی و تعیین توالی کل ژنوم انسان بود.

در مورد بسیاری از ژن‌های دخیل در بیماری‌های انسان از شیوه‌های نقشه‌برداری برای شناسایی بیماری قبل از علامت‌دار شدن بیماری و یا حتی پیش از تولد استفاده می‌شود.

2. Centimorgan-(CM)

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۷ اصول ژنتیک سلولی بالینی

"سیتوژنیک بالینی" مطالعه کروموزوم‌ها، ساختمان و توارث آنها برای کاربرد در محدوده ژنتیک پزشکی است. برای آنالیز کروموزومی باید بتوان سلول‌هایی قادر به رشد تقسیم سریع در محیط کشت به‌دست آورد. بهترین سلول‌هایی که این احتیاج را برآورده می‌کنند گلبول‌های سفید خود خصوصاً لنفوسیت‌های T هستند. سلول‌های در حال تقسیم در مرحله متافاز با استفاده از مواد شیمیایی که دوک‌های میوزی را مهار می‌کنند، در مرحله متافاز متوقف شده و تحت اثر محلول هیپوتونیک قرار می‌گیرند تا کروموزوم‌ها آزاد شوند. سپس کروموزوم‌ها روی لام گسترده و ثابت کرده و با استفاده از یکی از تکنیک‌های موجود رنگ‌آمیزی می‌کنند.

آنالیز کروموزومی علاوه بر روشی تشخیصی برای تعدادی از فنوتیپ‌های خاص در پزشکی بالینی در تشخیص برخی از حالت‌های بالینی غیراختصاصی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند. ۱) مشکلات رشد و نمو اولیه ۲) مرده‌زایی و مرگ نوزادان ۳) مشکلات باروری ۴) سابقه فامیلی ۵) نئوپلازی ۶) بارداری در خانم‌های با سن بالا.

نکته

کشت‌های سلولی تهیه شده از خون محیطی برای آنالیز سریع ایده‌آل است ولی به‌دلیل طول عمر کوتاه (۳ تا ۴ روز) کشت‌های طولانی‌مدت را می‌یابد از بافت‌های دیگر مثل پوست و مغز استخوان و پرزهای جفتی گرفت.

شناسایی کروموزوم

سه روش رنگ‌آمیزی رایج می‌توانند کروموزوم‌های انسانی را از یکدیگر شناسایی کنند در آزمایشگاه‌های بالینی بیشتر از روش نواربندی G[1] استفاده می‌شود. روش نواربندی Q[2] نیز مانند نواربندی G، به‌خصوص برای شناسایی واریان‌های احتمالی کروزومی مفید هستند. این واریان‌ها از نظر شکلٍ یا رنگ‌پذیری متفاوت هستند و ایجاد بیماری نمی‌کنند؛ بلکه صرفاً نشان‌دهنده تفاوت در مقدار یا نوع توالی‌های ماهواره‌ای در موقعیت خاصی از طول کروموزوم هستند به این نوع تغییرپذیری هترومورفیس گفته می‌شود. در تکنیک نواربندی R[3]، در اثر به‌کار بردن روش‌هایی مثل حرارت دادن قبل از رنگ‌آمیزی، رنگ‌پذیری نوارهای تیره و روشن برعکس روش‌های نواربندی G و Q نواربندی R مخصوصاً برای بررسی مناطقی که در روش‌های قبلی خوب رنگ نگرفته‌اند به‌کار می‌رود و در برخی آزمایشگاه‌های اروپا، روش استاندارد محسوب می‌شود. در سیستم بین‌المللی طبقه‌بندی کروموزومی الگوی نوارها روی هر کروموزوم در هر بازو از سانترومر به طرف تلومر شمارگذاری می‌شود.

در تکنیک نواربندی C[4]، سانترومرها و نواحی کروماتینی کروموزوم‌ها رنگ می‌گیرند. هتروکروماتین نوعی کروماتین است که در سلول‌های غیرتقسیم‌شونده (اینترفاز) به حالت فشرده و تیره باقی می‌ماند، مانند نواحی مجاور سانترومر در کروموزوم‌های ۱، ۹

1. G-banding
2. Q-banding
3. R-banding
4. C-banding

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

و ۱۶ و قسمت دیستال کروموزوم Y در روش نواربندی با قدرت تفکیک بالا که به آن نواربندی پرومتافازی هم گفته می‌شود، از کروموزوم‌هایی که در مراحل اولیه میتوز یعنی پروفاز یا پرومتافاز، هستند استفاده می‌شوند. در این زمان کروموزوم‌ها در حالت نسبتاً غیرفشرده قرار دارند. در این تکنیک که به‌ویژه در مواقع شک به ناهنجاری‌های ساختاری جزئی در کروموزوم‌ها به‌کار می‌رود ۵۵۰ تا ۸۵۰ نوار یا بیشتر اشکار می‌شود، درحالی‌که روش‌های استاندارد متافازی، فقط حدود ۴۵۰ نوار به‌دست می‌دهند.

نقاط شکننده فواصل بدون رنگ‌پذیری هستند که گاهی در نواحی خاصی از چند کروموزوم دیده می‌شوند. برای نشان دادن نقاط شکننده معمولاً لازم است تا سلول‌ها را در معرض مواد شیمیایی و شرایط رشد خاصی که سنتز DNA را مختل می‌کند قرار دهیم.

نکته

- FISH یک روش میتوژنیک مولکولی است که وجود یا فقدان توالی خاصی از DNA را بررسی می‌کند. کاوشگرهای اختصاصی کروموزومی برای شناسایی بازآرایی‌های کروموزومی خاص یا تشخیص سریع ناهنجاری‌های تعداد کروموزومی و کاوشگرهای اختصاصی ژن یا اختصاصی لوکوس، برای شناسایی وجود یا موقعیت یک ژن به‌کار می‌روند کاوشگرهای DNA تکراری، امکان شناسایی DNA ماهواره‌ایی یا سایر اجزای DNA تکراری را می‌دهند. کاوشگرهایی هم برای کل کروموزوم یا بازوهای کروموزومی وجود دارند.

ناهنجاری‌های کروموزومی

ناهنجاری‌های کروموزومی ممکن است عددی و یا ساختمانی باشند، همچنین ممکن است یک یا چند کروموزوم اتوزومی و یا جنسی و یا هر دو را به‌طور هم‌زمان درگیر کنند.

شایع‌ترین نوع ناهنجاری کروموزومی حائز اهمیت بالینی، "**آنوپلوئیدی**" است که تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها به‌علت فزونی و یا کمبود کروموزوم است و همیشه با اختلال تکامل فیزیکی یا ذهنی یا هر دو همراه است **جابه‌جایی دوطرفه** (تبادل قطعه بین دو کروموزوم غیرهومولوگ) نیز نسبتاً شایع است اما معمولاً هیچ اثر فنوتیپی ندارد.

ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها

ناهنجاری‌های تعدادی شامل کاهش یا اضافه شدن یک یا چند کروموزوم است که آنیوپلوئیدی نامیده شده، یا اضافه شدن یک یا چند مجموعه هاپلوئیدی کروموزومی است که تحت عنوان پلی‌پلوئیدی شناخته می‌شوند. حذف یک کروموزوم موجب منوزومی می‌شود. اضافه شدن یک یا دو کروموزوم همولوگ به‌ترتیب تریزومی یا تترازومی نامیده می‌شود.

مجموعه کل کروموزوم‌ها با هر تعداد کروموزوم به غیر از ۴۶ را **هتروپلوئیدی** می‌گویند. یک مضرب صحیح از تعداد کروموزوم‌های هاپلوئید را «**یوپلوئید**»[1] و هر تعداد کروموزوم دیگر را «**آنوپلوئید**»[2] نامند.

تریپلوئیدی و تتراپلوئیدی

تریپلوئیدی (۳N) و تتراپلوئیدی (۴N) در جنین‌ها دیده شده‌اند. گرچه نوزادان تریپلوئید ممکن است زنده به دنیا بیایند اما مدت زمان طولانی زنده نمی‌مانند. تریپلوئیدی، اکثراً به‌علت بارور شدن «دو اسپرم»[3] است. نارسایی در یکی از تقسیمات میوزی که منتهی به اسپرم دیپلوئید می‌شود نیز درصدی از موارد را تشکیل می‌دهد. تریپلوئیدی با یک‌سری اضافی از کروموزوم پدری به‌طور شاخص یک جفت غیرطبیعی دارد و به‌عنوان مول‌های هیداتیفرم ناقص[4] طبقه‌بندی می‌شوند. اما آنها که یک‌سری اضافه از کروموزوم مادری را دارا هستند به‌صورت خودبه‌خودی در اوایل بارداری سقط می‌شوند: تتراپلوئیدی‌ها همیشه ۹۲xx۲y و یا ۹۲xxxx هستند و نشان می‌دهد که تتراپلوئیدی ناشی از نقص در تکمیل تقسیم سلولی در زیگوت است.

نکته

- تظاهر فنوتیپیک یک کاریوتیپ تریپلوئید بستگی به منشأ کروموزوم اضافی دارد (مادر در مقابل پدر).

آنوپلوئیدی

اگر یک گامت دوکپی از یک کروموزوم همولوگ را دریافت کند (دیزومی)، گامت دیگر دختری هیچ کپی در همان کروموزوم دریافت نخواهد کرد (نولی‌زومی).

آنوپلوئیدی شایع‌ترین و مهم‌ترین اختلال کروموزومی در انسان است.

اکثر بیماران آنوپلوئیدی تریزومی و کمتر مونوزومی هستند که هر دو می‌توانند عواقب فنوتیپی شدیدی داشته باشند: تریزومی می‌تواند

1. Euploid
2. Aneuploid
3. Dispermy
4. Partial Hydatiform Mole

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

برای هر قسمت ژنوم وجود داشته باشد، اما تریزومی برای کل یک کروموزوم به ندرت با حیات سازگار است. رایج‌ترین تریزومی، تریزومی ۲۱ رایج‌ترین مونوزومی برای کروموزوم X در سندرم ترنر است.

رایج‌ترین مکانیسم کروموزومی آنوپلوئیدی جدا نشدن میوزی است، اگر خطا در میوز I رخ دهد، گامت دارای ۲۴ کروموزوم، حاوی اعضای پدری و مادری زوج کروموزوم‌ها است ولی اگر خطا در میوز II روی دهد، گامت دارای کروموزوم اضافی حاوی دو کپی از کروموزوم پدری یا مادری است. البته در اینجا منظور از کروموزوم پدری و مادری سانترومر آنهاست چون نوترکیبی بین کروموزوم‌های هومولوگ قبلاً در میوز I انجام شده است.

یک جفت کروموزوم با شمار کمی نوترکیبی یا با نوترکیبی بسیار نزدیک به سانترومر یا تلومر نسبت به کروموزوم‌هایی با تعداد و توزیع متوسطی از وقایع نوترکیبی، به جدا نشدن صحیح کروموزومی حساس‌تر هستند.

مکانیسم دیگر جدا شدن قبل از موعد کروماتیدهای خواهر در طی میوز I به‌جای میوز II است. کروماتیدهای جداشده برحسب تصادف در اووسیت یا جسم قطبی قرار گرفته و منجر به گامت نامتعادل می‌شود.

جدا نشدن ممکن است در یک تقسیم میتوز بعد از تشکیل تخم رخ دهد. که چنین حالتی هرچه در مرحله زودتری از تقسیمات سلول بروز یابد، امکان ایجاد موزائیسم حائز اهمیت بالینی بیشتری می‌شود.

نکته

- بسیاری از آزمایشگاه‌های سیتوژنیک، آنالیز پره‌ناتال آنوپلوئیدی را از نظر ۵ کروموزوم ۱۳، ۱۸، ۲۱، Y و X با روش FISH به سرعت تشخیص می‌دهند.

ناهنجاری‌های ساختمان کروموزوم‌ها

بازآرایی‌های ساختمانی در نتیجه شکست‌های کروموزومی که شکل‌گیری مجدد ولی با یک ترکیب غیرطبیعی ایجاد می‌شود که کمتر از آنوپلوئیدی شیوع دارد. مبادله کروموزومی به‌صورت خودبه‌خود و یا به‌وسیله عوامل ایجادکننده شکست (کلاستوژن‌ها)[1]، مانند پرتوهای یونیزه‌کننده، بعضی عفونت‌های ویروسی و غیره، به وجود می‌آید. همانند ناهنجاری‌های تعدادی، نوترکیبی‌های ساختمانی ممکن است در تمام سلول‌های یک فرد یا به شکل موزاییک وجود داشته باشد. اگر کروموزوم افراد نرمال ماده کروموزومی را داشته باشند بازآرایی‌های ساختمانی را **متعادل** می‌نامیم و اگر مجموعه کروموزومی ساختار کامل ماده کروموزومی را نداشته و ماده اضافه یا حذف شده باشد **نامتعادل** می‌نامیم که در این حالت امکان فنوتیپ غیرطبیعی وجود دارد. برای پایداری یک کروموزوم نوترکیب باید عناصر ساختمانی طبیعی از جمله یک سانترومر و دو تلومر واحد عملکرد وجود داشته باشد.

نکته

- بازآرایی پایدار برخلاف انواع ناپایدار در طی تقسیم میتوز و میوز بدون تغییر باقی می‌مانند.

در برخی از نوترکیبی نامتعادل، تغییرات ریزتر از حد میکروسکوپی در تلومرهای بسیاری از کروموزوم‌ها در بیماران دچار عقب‌ماندگی ذهنی به‌علت نامعلوم است. حذف‌شدگی، مضاعف‌شدگی و جابه‌جایی‌های کوچک در این بیماران مشاهده می‌شود.

حذف‌شدگی‌ها: حذف‌شدگی‌ها در از دست رفتن قطعه‌ای از کروموزوم دخالت دارند که منجر به کروموزوم نامتعادل می‌شود. عواقب بالینی عموماً منعکس‌کننده نارسایی یگانه یا ناکفایتی هاپلو[2] است. به معنای ناتوانی یک نسخه منفرد مادر ژنتیکی در انجام اعمالی که به‌طور طبیعی توسط دو نسخه انجام می‌شوند.

حذف ممکن است به سادگی از شکست کروموزومی و از دست رفتن قطعه آسنتریک منشأ بگیرد. تبادل متقاطع (کراسینگ‌اور) نابرابر میان کروموزوم‌های هومولوگ بد جفت شده، کروماتیدهای خواهری دارای امتداد نادرست و یا جدا شدن غیرطبیعی از یک جابه‌جایی متعادل و یا وارونه‌شدگی نیز می‌توانند سبب حذف‌شدگی شوند.

مضاعف‌شدگی‌ها: مضاعف‌شدگی‌ها ظاهراً ضرر کمتری نسبت به حذف‌شدگی دارند. مضاعف شدن به‌دلیل عدم تعادل کروموزومی یعنی تریزومی ناقص در گامت و نیز به‌دلیل این‌که شکست‌های کروموزومی مسبب آن می‌توانند باعث آسیب ژن شوند، می‌تواند سبب اختلالات فنوتیپی شود.

کروموزوم‌های مارکر و حلقوی: گاهی در آمادش‌های کروموزوم‌های کروموزوم‌های بسیار کوچکی به نام کروموزوم‌های مارکر مخصوصاً در حالت موزاییک دیده می‌شوند که اضافه بر کروموزوم‌های نرمال یافتن آنها به روش‌های نواربندی (حتی با قدرت تفکیک بالا) بسیار مشکل است و باید از روش FISH استفاده کرد. کروموزوم‌های مارکر بزرگ‌تر، حاوی موادی از یک یا هر دو بازوی کروموزومی هستند که ایجاد عدم تعادل برای ژن‌های موجود در آنها می‌کنند درصد قابل توجه‌ای از این مارکرها از کروموزوم ۱۵ و کروموزوم جنسی مشتق می‌شوند که برخی از آنها با سندرم‌های خاصی در ارتباط هستند.

1. Clastogens

2. Haploinsu Fficieney

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

برخی از کروموزوم‌های مارکر شامل ماهواره X، با این‌که از نظر میتوز پایدار هستند فاقد توالی‌های سانترومر هستند. این مارکرها حاوی قطعات کوچکی از بازوهای کروموزومی با فعالیت اکتسابی سانترومری هستند یا به اصطلاح حاوی نئوسانترومر می‌باشند.

بسیاری از کروموزوم‌های مارکر فاقد توالی‌های تلومری قابل شناسایی هستند که در اثر دو شکست در کروموزوم و اتصال این دو ناحیه شکست به یکدیگر ایجاد می‌شوند. کروموزوم‌های حلقوی نادر هستند ولی در مورد تمام کروموزوم‌ها این پدیده دیده شده است. اگر حلقه دارای سانترومر باشد انتظار می‌رود که کروموزوم حلقوی از نظر میتوز پایدار باشد، با این‌حال بسیاری از آنها در میتوز، هنگام کلاف‌پیچ شدن دو کروماتید خواهری به‌منظور جدا شدن در آنافاز با مشکل مواجه هستند.

به‌علت ناپایداری میتوزی، کروموزوم‌های حلقوی فقط در درصدی از سلول‌ها دیده می‌شوند.

کروموزوم حلقوی اتوزوم اثرات جدی دارد.

ایزوکروموزوم‌ها

کروموزومی را که در آن یک بازو وجود ندارد و بازوی دیگر به شیوه تصویر آینه‌ای مضاعف شده است را "**ایزوکروموزوم**" می‌نامند، لذا فردی با ۴۶ کروموزوم که حامل یک ایزوکروموزوم است، نسخه منفردی از ماده ژنتیکی یک بازو و سه نسخه از ماده ژنتیکی بازوی دیگر دارد. دو مکانیسم در تشکیل ایزوکروموزوم‌ها مشخص شده است:

۱. تقسیم نادرست سانترومر در میوز II (به‌طور شایع‌تر)
۲. معاوضه یک بازوی کروموزوم و هومولوگ آن در لبه پروگزیمال بازو، مجاور سانترومر.

نکته

- در مکانیزم دوم، ایزوکروم‌های دیسنتریک / حاصل می‌شوند؛ ولی دو سانترومر به‌علت مجاورت نزدیک با روش‌های سیتوژنیک قابل تمیز نیستند.

شایع‌ترین ایزوکروموزوم، نوعی ایزوکروموزوم بازوی دراز کروموزوم X (Xq) در برخی مبتلایان به سندرم ترنر است، ایزوکروموزومی p۱۸ و p۱۲ نیز دیده می‌شود.

بازآرایی‌های متعادل معمولاً اثر فنوتیپی روی فرد ندارد ولی به‌علت تولید شدن گامت‌های نامتعادل، تهدیدی برای نسل بعد محسوب می‌شوند. همچنین ممکن است یکی از شکست‌های کوروزومی با از بین بردن ژن موجب جهش شود.

وارونه‌شدگی‌ها

زمانی رخ می‌دهد که یک کروموزوم منفرد در معرض دو شکست قرار گیرد و قطعه بین دو شکست مجدداً به‌صورت وارونه شکل بگیرد. وارونه‌شدگی بر ۲ نوع است؛ پاراسنتریک و پری‌سنتریک در نوع پاراسنتریک قطعه وارونه شامل سانترومر نیست ولی در نوع پری‌سنتریک شامل سانترومر است. در نوع پری‌سنتریک چون علاوه بر نواربندی نسبت بازوها تغییر می‌کند، شناسایی به روش سیتوژنیک امکان‌پذیر است. واژگونی‌ها نوآرایی‌های متعادلی هستند و به‌ندرت مشکلات را در حاملین ایجاد می‌کنند، مگر آنکه یکی از نقاط شکستگی به یک ژن مهم آسیب‌زده باشد.

شایع‌ترین وارونه‌شدگی، یک وارونه‌شدگی پری‌سنتریک کوچک در کروموزوم ۹ است که در ۱ درصد افراد دیده شده و هیچ اثر فنوتیپی یا افزایش خطر در نسل بعد ندارد، بنابراین یک واریان نرمال در نظر گرفته می‌شود. وارونه‌شدگی‌ها معمولاً باعث فنوتیپ غیرطبیعی در افراد حامل نمی‌شوند، اهمیت پزشکی وارونه‌شدگی در فرزندان مشخص می‌شود زیرا منجر به ایجاد گامت‌های غیرطبیعی از والدین حامل می‌شود.

جابه‌جایی:[1] مبادله قطعات کروموزومی بین دو کروموزوم غیرهومولوگ را جابه‌جایی گویند. دو نوع اصلی جابه‌جایی دیده می‌شود: ۱) دوجانبه و ۲) رابرتسونی.

جابه‌جایی دوجانبه: حاصل شکست کروموزوم‌های غیرهومولوگ همراه با معاوضه دوطرفه قطعات شکسته شده. معمولاً تنها دو کروموزوم درگیر هستند و از آنجا که معاوضه دوطرفه است تعادل کل کروموزوم‌ها تغییری نمی‌کند در نتیجه معمولاً بی‌ضرراند وقتی کروموزوم‌های فرد حاصل یک جابه‌جایی دوجانبه متعادل در میوز جفت می‌شوند، یک شکل چهارظرفیتی به وجود می‌آید (صلیبی).

جابه‌جایی رابرتسونی: این نوع نوترکیبی شامل ۲ کروموزوم آکروسنتریک است که در نزدیکی ناحیه سانترومر ادغام شده و بازوهای کوتاه خود را از دست می‌دهند. کاریوتیپ حاصل حاوی ۴۵ کروموزوم است. از آنجا که بازوهای کوتاه هر پنج جفت کروموزوم آکروسنتریک دارای نسخه‌های متعددی از ژن‌های مربوط به RNA ریبوزومی هستند، از دست رفتن بازوهای کوتاه دو کروموزوم آکروسنتریک مضر نیستند.

جابه‌جایی رابرتسونی q۲۱q۱۴ و q۱۴q۱۳ دو جابه‌جایی شایع هستند. جابه‌جایی که q۱۳ و q۱۴ را درگیر کند تاکنون شایع‌ترین نوترتیبی کروموزومی در گونه‌های ما است: اگرچه یک حامل جابه‌جایی رابرتسونی از لحاظ فنوتیپی طبیعی‌ست اما خطر گامت‌های نامتعادل و در نهایت فرزندان نامتعادل وجود دارد. مانند جابه‌جایی رابرت‌سونی که کروموزوم ۲۱ را درگیر می‌کند و خطر داشتن بچه‌ای با سندرم داون را افزایش می‌دهد.

1. Trans location

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

درج‌شدگی‌ها:[1] نوعی جابه‌جایی غیردوجانبه است که هنگامی رخ می‌دهد که قطعه از یک کروموزوم جدا و در جهت معمول خود و یا وارونه وارد کروموزوم دیگری شود زیرا این کار نیازمند سه شکست کروموزومی است.

موزائیسم

موزائیسم به حالتی گفته می‌شود که در یک فرد بیش از یک ترکیب کوروموزومی وجود داشته باشد. یک علت شایع، جدا نشدن کروموزومی در اولین لوکوس‌های بعد از تشکیل زایگوت است. عقیده بر این است که افراد موزاییک برای یک تریزومی مشخص، مثل سندرم داون یا ترنر، بیماری خفیف‌تری نسبت به افراد غیرموزاییک دارند.

بروز جمعیتی ناهنجاری‌های کروموزومی

اختلالات عمده عددی کروموزوم‌ها عبارتند از: سه تریزومی اتوزم (تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳) و چهار نوع آنوپلوئیدی کروموزومی شامل سندرم ترنر معمولاً (X۴۵)، سندرم کلاین فلتر ۴۷XXY،۴۷XXX و ۴۷XYY.

فراوانی کلی اختلالات کروموزومی در سقط‌های خودبه‌خود ۴۰ تا ۵۰درصد است یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌های منفرد در سقط‌ها ۴۵X (سندرم ترنر) است. تریزومی ۱۶ در حدود ۱/۳ تریزومی‌های سقط را شامل می‌شود اما هرگز در تولدهای زنده دیده نمی‌شود.

مول‌های هیداتیفرم

گاهی در یک بارداری غیرطبیعی، جفت به یک توده بافتی شبیه خوشه انگور به نام مول هیداتیفرم تبدیل می‌شود. چنین اختلالی حاصل رشد غیرطبیعی پرزهای کوریونی است، اکثر مول‌های کامل، دیپلوئید با کاریوتیپ ۴۶xx هستند مول زمانی ایجاد می‌شود که یک اسپرم X، تخمکی فاقد هسته را بارور کند در نتیجه کروموزوم‌های مادری در تشکیل مول سهمی ندارند. مول کامل فاقد جنین یا جفت نرمال است ولی در مول ناقص بقای جفت و احتمالاً یک جنین آتروفیک کوچک وجود دارد. سلول‌های نوعی تومور خوش‌خیم به نام تراتوم تخمدانی، فقط حاوی کروموزوم‌های ماده هستند. بنابراین برای تکامل طبیعی جنین همکاری ژنتیک بین پدر و مادر لازم است. برخلاف مول کامل ۲/۳ سلول‌های مول ناقص تریپلوئید هستند. سری اضافی کروموزومی از منشأ پدری هست.

1. Insartion

موزائیسم محدود به جفت[2]

نوع خاصی از موزائیسم کروموزومی در زمانی که کاریوتیپ جفت برای یک ناهنجاری یک تریزومی موزائیسم است. در این شرایط جنین از نظر فنوتیپی غیرطبیعی است، درحالی که کاریوتیپ ظاهراً یوپلوئید است. در یک مکانیسم هر دو نسخه کروموزوم مربوطه در جنین ممکن است از یک والد یکسان منشأ بگیرند به این صورت که حالت تریزومی با از دست رفتن یک نسخه از کروموزوم‌های درگیر نجات می‌یابد و برحسب تصادف کروموزوم از دست رفته ممکن است تنها نسخه‌ای باشد که یکی از والدین منشأ گرفته و بنابراین منجر به تریزومی تک‌والدی در باقی‌مانده سلول‌ها می‌شود.

اختلالات مندلی با اثرات سیتوژنتیکی

در چند سندرم تک‌ژنی نادر، سندرم X شکننده که نسبتاً شایع است، نوعی اختلال سیتوژنیک دیده می‌شود که جمعاً «سندرم ناپایداری کروموزومی» نامیده می‌شوند.

برای مثال سندرم بلوم به‌علت نقص در یک DNA هلیکاز ایجاد می‌شود که به افزایش چشم‌گیر نوترکیبی پیکری و معاوضه کروماتیدهای خواهری می‌انجامد.

تغییرات سیتوژنتیک دیده شده در سلول‌های سرطانی، متعدد و متنوع‌اند و بسیاری از آنها مکرراً در یک نوع تومور دیده می‌شوند.

شناسایی آنها در آزمایشگاه‌های بالینی سیتوژنتیک با استفاده از FISH می‌تواند ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی مهمی برای انکولوژیست‌ها داشته باشد.

کایمریسم به حضور هم‌زمان دو یا چند رده سلولی دارای ساختار ژنتیکی متفاوت در یک فرد گفته می‌شود که سلول‌ها از بیش از یک سلول تخم منشأ گرفته‌اند، یعنی سلول‌ها دارای منشأ ژنتیکی متفاوتی هستند.

کایمرهای دواسپرمی در نتیجه لقاح مضاعف ایجاد می‌شوند، به طریقی که دو اسپرم متفاوت از لحاظ ژنتیکی دو تخمک را باورکننده، به‌طوری که دو تخم حاصله در مرحله بعد با هم برای تشکیل جنین ادغام شوند.

اگر دو تخم دارای دو جنسیت مخالف باشند، رویان کایمر می‌تواند تبدیل به فردی شود که مبتلا به هرمافرودیسم حقیقی است و دارای کاریوتیپ xx/xy است. امروزه این نوع موش‌های کایمر در آزمایشگاه تولید می‌شوند و برای مطالعه انتقال ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند.

کایمرهای خونی حاصل تعادل سلول‌ها بین دوقلوهای ناهمسان، به‌وسیله جفت در رحم هستند.

2. Confined Placental Mosaicism

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۸

سیتوژنتیک بالینی

تنها سه اختلال کروموزومی غیرموزاییک سازگار با بقا پس از دوره نوزادی وجود دارند که در آنها تریزومی از نظر کل یک اتوزوم (نه فقط قسمتی از آن) دیده می‌شود: تریزومی ۲۱ (سندرم داون)، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳.

اختلالات اتوزومی

سندرم داون

سندرم داون یا تریزومی ۲۱، شایع‌ترین و شناخته‌شده‌ترین اختلالات کروموزومی‌ست که به‌تنهایی شایع‌ترین علت ژنتیکی عقب‌ماندگی ذهنی متوسط است. دو مسئله در رابطه با سندرم داون قابل توجه است: ۱) افزایش سن مادر ۲) توزیع خاص در داخل خانواده‌ها (همبستگی در دوقلوهای تک‌تخمکی، اما عدم همبستگی تقریباً کامل در دوقلوهای دوتخمکی و سایر اعضای خانواده).

فنوتیپ

۱) هیپوتونی[1] اولین ناهنجاری قابل توجه در کودک است ۲) بدشکلی صورت ۳) قد کوتاه ۴) براکی‌سفالی با یک استخوان پس‌سری تخت ۵) گردن کوتاه به همراه پوست پشت گردن شل ۶) پل بینی صاف ۷) گوش‌هایی که پایین قرار گرفته و ظاهر چین‌دار مشخصی دارند ۸) وجود براش فیلد در اطراف حاشیه عنبیه ۹) دهان باز به همراه زبان بیرون‌زده و شیاردار ۱۰) دست‌های کوتاه و پهن که اغلب با یک شیار پهن عرضی کف دست همراه است (خطوط سیمین)[2] ۱۱) انگشت پنجم به‌سمت داخل خمیده یا کلینوداکتیلی[3] هستند ۱۲) الگوهای پوستی کف دست بسیار مشخص بوده و در پاها یک فاصله وسیع بین اولین و دومین انگشت و شیاری در سطح کف پا که به‌سمت پروگزیمال می‌آید، مشخصه این بیماری است.

علت اصلی نگرانی در سندرم داون عقب‌ماندگی ذهنی‌ست. تأخیر تکامل تا پایان سال اول عمر آشکار می‌شود و IQ این افراد ۳۰ تا ۶۰ است.

بیماری‌های مادرزادی قلبی (در ۱/۳ نوزادان زنده به دنیا آمده)، آترزی دوازدهه و فستیول نای به مری در سندرم داون از دیگر اختلالات شایع هستند.

این بیماران چند دهه زودتر از سن معمول جامعه به ضعف، پیری زودرس و آلزایمر مبتلا می‌شوند. تنها ۲۵–۲۰درصد نوزادان با تریزومی ۲۱ زنده متولد می‌شوند. تشخیص بالینی سندرم داون معمولاً به‌راحتی صورت می‌گیرد، با این‌حال برای تعیین تشخیص و فراهم کردن پایه‌ایی برای مشاوره ژنتیک، انجام کاریوتایپ ضروری تست. هرچند معمولاً نوع کاریوتایپ مسئول ایجاد سندرم داون تأثیری بر فنوتیپ ندارد ولی در تعیین ریسک اود نقش مهمی دارد.

- در حدود ۹۵درصد کل بیماران مبتلا به سندرم داون تریزومی کروموزوم ۲۱ وجود دارد. که ناشی از جدا نشدن کروموزوم ۲۱ در میوز است. افزایش سن مادر احتمال ابتلای فرزندان به تریزومی ۲۱ افزایش می‌یابد (خصوصاً پس از سن ۳۰ سالگی).

1. Hypotonia
2. Simina Crease
3. Clinodactyly

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نکته

- خطای میوزی منجر به سندرم داون در حدود ۹۰درصد موارد در میوز مادری (عمدتاً در میوز) رخ می‌دهد، در ۱۰درصد دیگر موارد، خطای میوزی پدری (معمولاً میوز) مسئول بیماری می‌باشد.

■ در حدود ۴درصد بیماران مبتلا به سندرم داون ۴۶ کروموزوم دارند که یکی از آنها دارای جابه‌جایی رابرتسونی بین ۲۱q و بازوی بلند یکی از کروموزوم‌های آکروسانتریک دیگر (۱۴ یا ۲۲) است: ۲۱ + (۱۴:۲۱) ۴۶xy rob. این نوع انحراف ژنتیکی منجر به تریزومی ۲۱ هیچ ارتباطی با سن مادر ندارد. ولی خطر او نسبتاً بالایی در خانواده‌هایی که والده (مخصوصاً مادر) حامل جابه‌جایی است وجود دارد. بنابراین کاریوتیپینگ والدین و احتمالاً سایر خویشاوندان، قبل از مشاوره ژنتیک صحیح، باید انجام شود.

جابه‌جایی رابرتسونی در کروموزوم‌های ۱۴ و ۲۱، منجر به حاملی با ۴۵ کروموزوم می‌شود از نظر تئوری ۶ نوع گامت برای چنین فردی متصور است. ولی سه تا از آنها از بین می‌رود. از سه گامت باقی‌مانده، یکی نرمال، یکی متعادل و دیگری نامتعادل (حاوی هم کروموزوم دارای جابه‌جایی و هم کروموزوم ۲۱ نرمال) هستند. گامت نامتعادل در اثر لقاح با یک گامت نرمال، جنینی با سندرم داون تولید می‌کنند. از نظر تئوری (۱۴:۲۱) احتمال ابتلای فرزندان این افراد به سندرم داون، ۱ به ۳ است. ولی مطالعات جمعیتی نشان داده که کروموزوم نامتعادل فقط در ۱۰ تا ۱۵درصد از فرزندان مادران حامل و فقط درصد کمی از فرزندان پدران حامل جابه‌جایی درگیرکننده کروموزوم ۲۱ دیده می‌شود.

■ جابه‌جایی ۲۱q۲۱q منجر به تشکیل کروموزومی شامل ۲ بازوی بلند کروموزوم ۲۱ می‌شود که بیشتر ناشی از پدیده ایزوکروموزومی است تا جابه‌جایی رابرتسونی. تمامی فرزندان این افراد مبتلا به سندرم داون خواهند بود.

■ سه نوع سندرم داون وجود دارد: ۱) موزاییکی ؛ ۲) غیرموزاییکی؛ ۳) تریزومی ۲۱ نسبی. شدت بیماری در افراد موزاییک کمتر از غیرموزاییک است.

اتیولوژی تریزومی ۲۱

در مدل «تخمک مسن‌تر» چنین مطرح می‌شود که هرچه اووسیت قدیمی‌تر باشد، شانس ناتوانی جدا شدن کامل کروموزوم بالاتر می‌رود. این مدل در توجیه افزایش احتمال تولد کودک مبتلا به سندرم داون در افزایش سن مادر استفاده می‌شود.

وجود سندرم داون را می‌توان به‌وسیله بررسی سیتوژنتیک پرزکوریونیک یا سلول‌های مایع آمنیوتیک در دوره قبل از تولد بررسی کرد البته تشخیص قبل از زایمان سندرم تنها برای مادرانی انجام می‌شود که خطر داشتن جنینی با سندرم داون در آنها بیشتر از خطر از دست رفتن جنین بر اثر عمل آمنیوسنتز و یا نمونه‌برداری پرزکوریونیک باشد. امروزه بروز سندرم داون حدود ۱ در ۸۰۰ تولد زنده تخمین زده می‌شود اما در حدود سن ۳۰ سالگی مادر خطر بیماری به شدت بالا می‌رود به گونه‌ای که در گروه سنی ۴۵ به بالا به یک در ۲۵ تولد می‌رسد.

تریزومی ۱۸

فنوتیپ

مشخصات تریزومی ۱۸ همیشه شامل: ۱) عقب‌ماندگی ذهنی ۲) نارسایی در رشد ۳) اختلالات شدید قلبی است و ۴) هیپرتونی ۵) استخوان پس‌سری برجسته ۶) چانه عقب رفته ۷) گوش‌های بدشکل بوده و پایین‌تر از حد معمول قرار گرفته‌اند ۸) و استخوان جناغ کوتاه ۹) همچنین مشت به طریق مخصوص گره می‌شود به گونه‌ای که انگشت ۲ و ۵ بر روی انگشتان ۳ و ۴ قرار می‌گیرند. ۱۰) کف پا به‌صورت گهواره‌ای همراه با برجستگی‌های استخوان کالکانئوس بوده ۱۱) وجود خطوط سیمین بر روی کف دست و یک کمان ساده بر روی تمام انگشتان به همراه ۱۲) ناخن‌های هیپوپلاستیک مشهود است میزان بروز تریزومی ۱۸، ۱ در ۷۵۰۰ تولد است حدود ۸۰درصد بیماران را جنس مؤنث تشکیل می‌دهد که احتمالاً به‌علت بقای ترجیحی جنس مؤنث است. در اینجا نیز احتمال ابتلا نوزاد به تریزومی ۱۸ برای مادران بالای ۳۵ سال واضحاً بیشتر می‌باشد، حدود ۹۵درصد بارداری‌های دچار تریزومی ۱۸، خودبه‌خود سقط می‌شوند. احتمال زنده ماندن پس از تولد نیز کم بوده و زنده ماندن بیش از چند ماه نادر است.

مانند سندرم داون، علاوه بر تریزومی کامل، انواع دیگری از کاریوتایپ وجود دارند که منجر به سندرم تریزومی ۱۸ می‌شوند. در ۲۰درصد موارد، جابه‌جایی درگیرکننده تمام یا بیشتر کروموزوم ۱۸ مسئول بیماری است. این جابه‌جایی ممکن است از والد حامل متعادل به ارث رسیده باشد یا ابتدا در خود فرد ایجاد شده باشد. انواع موزاییک تریزومی ۱۸ نیز وجود دارند.

تریزومی ۱۳

فنوتیپ

۱) عقب‌ماندگی ذهنی و رشد ۲) بدشکلی‌های شدید دستگاه عصبی مرکزی مانند آرینسفالی و هولوپروزنسفالی ۳) پیشانی برجسته و شیب‌دار ۴) میکروسفالی ۵) میکروفتالمی، کولوبوم عنبیه یا حتی فقدان چشم‌ها ۶) لب‌شکری و کام‌شکری ۷) الگوی

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مشت‌مانند آنچه در تریزومی ۱۸ دیده می‌شود (قرار گرفتن انگشت ۲ و ۵ بر روی انگشتان ۳ و ۴) ۸) پای گهواره‌ای ۹) الگوهای پوستی دارای خطوط سیمین، مشخصه‌های اصلی تریزومی ۱۳ هستند

اختلالات مادرزادی قلبی، دستگاه ادراری شامل نهان‌بیضگی در مردان، رحم دوشاخه و تخمدان‌های هیپوپلاستیک در زنان و کلیه‌های پلی‌کیستیک از دیگر اختلالات شایع در این بیماران هستند

بروز تریزومی ۱۳ در حدود ۱ در هر ۲۰/۰۰۰ تولد زنده است و که در این مورد نیز میان احتمال ابتلا نوزاد و افزایش سن مادر ارتباط مستقیمی برقرار می‌باشد.

تظاهرات بالینی تریزومی ۱۳ بسیار شدید است به گونه‌ای که نیمی از مبتلایان در اولین ماه می‌میرند.

سندرم فریاد گربه

کاریوتایپینگ نوزاد مبتلا برای تأیید تشخیص بالینی لازم است. حدود ۲۰درصد موارد در اثر جابه‌جایی نامتعادل ایجاد می‌شوند. حتی وقتی یکی از والدین بیمار با جابه‌جایی، حامل جابه‌جایی باشد، خطر او در فرزند بعدی کمتر از ۲درصد است.

حذف شدن ناحیه بزرگی از بازوی کوتاه کروموزوم ۵ (5p) منجر به سندرم فریاد گربه می‌شود که مشخصه بارز آن صدای شبیه به میومیو کردن گربه در هنگام گریه شیرخواران می‌باشد. این سندرم مسئول حدود ۱درصد تمام موارد بیماران عقب‌مانده بستری شده است.

فنوتیپ

۱) میکروسفالی ۲) هیپرتلوریسم ۳) چین‌های اپیکانتوسی ۴) گوش‌های پایین قرار گرفته همراه با زائده پوستی جلوی گوش ۵) کوچکی چانه ۶) عقب‌ماندگی شدید ذهنی ۷) و نقایص قلبی از مشخصه‌های این اختلال‌اند. اکثر موارد سندرم فریاد گربه تک‌گیر هستند و ۱۰ تا ۱۵درصد از بیماران، فرزندان حاملین جابه‌جایی هستند.

سندرم‌های حذف کوچک

برخی از حذف‌های کوچک گاهی قابل مشاهده با روش سیتوژنیک، منجر به نوعی عدم تعادل ژنتیک به نام آنازومی قطعه‌ایی می‌شوند که با چند سندرم منجر به بدشکلی همراهی دارند. این سندرم‌ها در بالین قابل تشخیص هستند و توسط آنالیز کروموزومی با قدرت تفکیک بالا یا Fish شناسایی می‌شوند. واژه سندرم ژن مجاور D که در مورد بسیاری از این بیماری‌ها به‌کار می‌رود به قابل انتصاب بودن فنوتیپ به عدم کفایت هاپلو تعدادی ژن مجاور هم داخل ناحیه حذف شده اشاره دارد. در مورد سایر اختلالات، فنوتیپ ایجاد شده مربوط به حذف فقط یک ژن واحد است؛ هرچند که حذف بزرگی رخ داده است. طبق مطالعات انجام‌شده در هر کدام از این سندرم‌ها توالی‌های حساس به حذف وجود دارد و نقاط شکست با توالی‌های تکراری کم نسخه مطابقت داشته و نوترکیبی غیرطبیعی بین نسخه‌های مجاور تکرارها منجر به حذف می‌شود که چندین صدتا و چندین هزار کیلوباز گسترش دارند.

مضاعف‌شدگی ژن‌های مابین منجر به نوعی از بیماری شارکوت – ماری – توت می‌شود درحالی‌که منجر به نوعی نوروپاتی ارث می‌شود.

کروموزوم‌های جنسی و اختلالات آنها

مدتهاست که نقش بنیانی کروموزم‌ها و در تعیین جنسیت آشکار شده است. مردان مبتلا به سندرم کلاین فلتر (XXY، ۴۷) و اکثر زنان مبتلا به سندرم ترنر (X، ۴۵)، نقش مهم کروموزوم Y را در تکامل طبیعی جنس مذکر نشان دادند.

هنگام میوز در جنس مذکر کروموزوم‌های Y و X به‌وسیله قطعاتی در انتهای بازوهای کوتاه خود جفت می‌شوند؛ به این قطعات نواحی اتوزومی کاذب کروموزوم‌های Y و X گفته می‌شود؛ چون نسخه‌های مرتبط با Y و X این نواحی هومولوگ یک دیگر هستند و مانند جفت کروموزوم‌های اوتوزوم در میوز دچار نوترکیبی می‌شوند.

نکته

- در قسمت دیستال بازوهای بلاند کروموزوم‌های Y و X، قطعه اتوزومی کاذب دیگری وجود دارد که کمتر شناخته شده است.

کروموزوم‌های Y تعداد ژن کمتری نسبت به سایر کروموزوم‌ها دارد (کمتر از ۵۰ ژن) عملکرد نسبت بالایی از این ژن‌ها با تکامل گنادی و تناسلی مرتبط است.

تا هفته ۶ تکامل جنین، سلول‌های زایایی بدوی از موقعیت اولیه خارج رویانی خود به تیغه تناسلی مهاجرت کرده‌اند. در تیغه تناسلی، سلول‌های زایا توسط طناب‌های جنسی احاطه شده و گنادهای ابتدایی را تشخیص می‌دهند. تا این مرحله گناد در حال تکامل دوظرفیتی است و (بی‌تفاوت) تلقین می‌شود.

مطالعات جنین‌شناسی دستگاه تولیدمثلی در هر دو جنس، نشان داده است که تکامل به طرف تخمدان یا بیضه توسط فعالیت هماهنگ یک توالی از ژن‌ها تعیین می‌شود به گونه‌ای که به‌طور طبیعی در صورت فقدان کروموزوم X به تکامل تخمدان و در صورت وجود Y به تکامل بیضه می‌انجامد. ژن مؤثر در این پروسه

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

به نام عامل تعیین‌کننده بیضه[1] است.

در موارد بسیار نادری نوترکیبی کروموزومی در خارج ناحیه اتوزومی کاذب منجر به ۲ ناهنجاری نادر مردان XX و زنان XY می‌شود. ژن SRY در نزدیکی ناحیه اتوزومی کاذب بر روی کروموزوم Y قرار دارد، در بسیاری از افراد مذکر ۴۶XX موجود است و در بیماران مؤنث ۴۶XY حذف شده یا جهش‌یافته است لذا SRY در تعیین جنس مذکر قویاً دخیل می‌باشد. SRY نوعی پروتئین متصل‌شونده به DNA را کد می‌کند احتمالاً یک عامل نسخه‌برداری است. معادل ژن TDF روی کروموزوم Y می‌باشد. سایر ژن‌ها در مسیر تعیین جنسیت روی کروموزوم X و اتوزوم‌ها قرار دارند.

نقش ژن‌های وابسته به Y در اسپرم‌سازی با حذف بینابینی در Xq که منجر به آزواسپرمی (عدم وجود اسپرم در مایع منی) یا اولیگواسپرمی شدید (تعداد کم اسپرم) می‌شود، آشکار می‌شود. این ژن‌ها اصطلاحاً فاکتور آزواسپرمی (AZF) نامیده می‌شوند. جهش در این نواحی می‌تواند منجر به ناباروری‌های ایدیوپاتیک در مردان شود.

کروموزوم

طبق نظریه لیون در سلول‌های سوماتیک یک خانم سالم، یک کروموزوم X غیرفعال می‌شود لذا بروز ژن‌های وابسته به X را در هر دو جنس یکسان می‌سازد. علاوه بر این توضیح می‌دهد که چرا تحمل نسبی برای ناهنجاری‌های کروموزوم غیرفعال شده در سلول‌های اینترفاز به شکل جسم‌بار ظاهر می‌شود. در بیماران با کروموزوم‌های X اضافی تمام کروموزوم‌های X، به‌جز یکی غیرفعال شده و تشکیل جسم‌بار می‌دهند. بنابراین تمام سلول‌های دیپلوئید در هر دو جسم، یک کروموزوم X فعال واحد دارند (صرف‌نظر از تعداد کل کروموزوم‌های X و Y موجود). مرکز غیرفعال شدن X، حاوی یک ژن نامعلول به نام XIST است که ظاهراً جایگاه تنظیم‌کننده کلیدی برای غیرفعال شدن X می‌باشد.

غیرفعال شدن غیرتصادفی X

هنگامی که کاریوتیپ شامل یک X با ساختمان غیرطبیعی باشد، همیشه کروموزوم دارای ساختمان غیرطبیعی غیرفعال می‌شود که این امر احتمالاً نمایانگر انتخاب ثانویه بر ضدسلول‌های نامتعادل ژنتیکی عامل اختلالات بالینی است و این غیرفعال شدن ترجیحی سبب تحمل بهتر ناهنجاری‌های کروموزوم X می‌شود.

1. TDF

اختلالات سیتوژنتیکی کروموزوم‌های جنسی

برخی اندیکاسیون‌های بالینی مانند تأخیر بلوغ، آمنوره، ناباروری و دستگاه تناسلی مبهم احتمال ناهنجاری کروموزوم جنسی و نیاز به مطالعات سیتوژنتیک و/یا مولکولی را مطرح می‌سازند.

شایع‌ترین نقص کروموزوم‌های جنسی در نوزادان زنده متولدشده انواع تریزومی (XYY, XXX, XXY) هستند. اما هر سه در سقط‌های خودبه‌خود نادرند. در مقابل مونوزومی X (سندرم ترنر) در نوزادان زنده متولدشده فراوانی کمتری دارد، اما شایع‌ترین ناهنجاری کروموزومی گزارش شده در سقط‌های خودبه‌خودی‌ست.

سندرم کلاین فلتر (XXY، ۴۷)

این بیماران قدبلند و لاغر بوده و اندام تحتانی نسبتاً درازتری دارند تا زمان بلوغ از نظر فیزیکی طبیعی به نظر می‌رسند اما با بلوغ، کم‌کاری غدد جنسی مشخص می‌شود. بیضه‌ها کوچک باقی مانده و خصوصیات جنسی ثانویه تکامل کمتر از حد طبیعی دارند. بیماران کلاین فلتر تقریباً همیشه نابارور هستند. زیرا نمو سلول‌های زاینده صورت نمی‌گیرد و بیماران اغلب به‌علت ناباروری تشخیص داده می‌شوند.

ژنیکوماستی در بعضی مبتلایان دیده می‌شود این بیماران دارای IQ و درک کلامی پایین‌تر از مردان طبیعی هستند. در حدود نیمی از موارد سندرم کلاین فلتر از خطای میوز I پدر ناشی می‌شود. در بین موارد با منشأ مادری، اکثر آنها که ناشی از خطاهایی میوز II یا خطای میتوزی است. در موارد مرتبط با خطاهای میوز I مادری، سن مادر بالاست.

شایع‌ترین کاریوتایپ موزاییک در سندرم کلاین فلتر ۴۷XXY / ۴۶XY است. انواع مختلف کاریوتیپ‌های کلاین فلتر غیر از XXY، ۴۷، XXYY، ۴۸ و XXXXY، ۴۹ هستند.

به‌عنوان یک قاعده کلی هر کروموزوم X اضافه منجر به فنوتیپ غیرطبیعی‌تر، دیس‌مورفیسم بیشتر، غیرجنسی ناقص‌تر و نقص ذهنی شدیدتر می‌شود.

سندرم XYY، ۴۷

مردان مبتلا به این سندرم از روی هیچ خصوصیت فیزیکی یا رفتاری قابل تمایز از مردان طبیعی نیستند. منشأ خطای منجر به کاریوتیپ XYY جدا نشدن کروموزوم‌های پدری در میوز II است که منجر به تولید اسپرم YY می‌شود.

این افراد دارای قد بلند، هوش طبیعی، بدون دیس‌مورفیسم، با بازوی طبیعی هستند. اما خطر مشکلات رفتاری در این افراد بسیار زیاد است. کمبود توجه، بیش‌فعالی و خلق منفی در مردان XYY

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

اثبات شده است ولی پرخاشگری قابل توجه یا سایکوپاتی یافته شایع در این سندرم نیست.

تریزومی X (۴۷XXX)

خانم‌های دچار تریزومی X، اگرچه قدشان تا حدی بلندتر از حد متوسط است، از نظر فنوتیپی غیرطبیعی نیستند، این افراد معمولاً نابارور بوده و با نقص قابلِ توجهی در IQ، تا حدی مشکلات یادگیری دارند. این اختلال معمولاً به‌دلیل خطاهای میوز I مادری رخ می‌دهند.

در سلول‌های XXX، ۴۷ دو عدد از کروموزوم‌های X غیرفعال شده و دیرتر همانندسازی می‌کنند.

سندرم تترازومی X (XXXX، ۴۸) و پنتازومی X (XXXXX، ۴۹)، معمولاً در برگیرنده عقب‌ماندگی رشد و نمو با چندین نقص فیزیکی است.

سندرم ترنر (X، ۴۵)

شیوع سندرم ترنر، به مراتب کمتر از سایر آنوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی است و برخلاف سایر آنوپلوئیدی‌های کروموزوم جنسی در بدو تولد یا قبل از بلوغ تشخیص داده می‌شوند. شایع‌ترین ساختار کروموزومی سندرم ترنر، ۴۵X است سایر کاریوتیپ‌های شایع شناخته شده که عبارتند از:

ناهنجاری‌های معمول در سندرم ترنر عبارتند از:

۱) قد کوتاه ۲) دیسژنزی غدد جنسی، ۳) چهره‌های نامعمول مشخص ۴) گردن پره‌دار، ۵) پایین بودن خط رویش مو در پشت ۶) سینه پهن همراه با فاصله زیاد نوک پستان‌ها ۷) و افزایش فراوانی ناهنجاری‌های کلیوی و قلبی و عروقی.

- در بدو تولد این نوزادان اغلب دچار ارم پشت پا هستند که یک علامت تشخیصی مفید است.

۸) کوآرکتاسیون آئورت، ۹) هوش متوسط یا بالاتر از متوسط به همراه ۱۰) نقص درک فضایی، سازمان ادراکی حرکتی یا طرز انجام حرکات ظریف از دیگر علائم بیماران سندرم ترنر است.

نکته

- یک‌چهارم موارد سندرم ترنر کاریوتایپ موزاییک دارند.

نکته

- در ۷۰درصد موارد تنها X موجود منشأ مادری دارد.

اختلالات تکامل گنادی و جنسی

در برخی نوزادان به‌علت ابهامات دستگاه تناسلی، تعیین جنسیت سخت و یا ناممکن است چنین ناهنجاری‌هایی از هیپوسپادیازیس خفیف در مذکر تا کلیتوریس بزرگ در مؤنث متغیر هستند. در برخی بیماران هر دو بافت تخمدانی و بیضه‌ای وجود دارند که به نام هرمافرودیسم خوانده می‌شوند که لزوماً نشان‌دهنده اختلال سیتوژنتیک نیستند ولی ممکن است به نقایص تک‌ژنی یا علل غیرژنتیکی مربوط باشند. به هر حال تعیین کاریوتایپ باید در این موارد انجام شود.

دیس‌پلازی کامپتوملیک[1]

جهش در ژن SOX9 بر روی کروموزوم ۱۷q که یک اختلال اتوزومی بارز با یک بدشکلی استخوانی و غضروفی کشنده، که در حدود ۲/۳ بیماران ۴۶XX با این اختلال دارای جنسیت معکوس بوده و از نظر فنوتیپی ژن هستند. ژن برای تشکیل بیضه زنان لازم است.

بیماران مبتلا به «دنیس دراش» با کروموزوم‌های مذکر نیز ممکن است دستگاه تناسلی خارج مؤنث یا مبهم داشته باشند. جهش ژن روی کروموزوم که محصول آن در تعامل بین‌سلولی سرتولی و لیدیک نقش دارد عامل این بیماری می‌باشد.

هرمافرودیسم کاذب زنانه

هرمافروردیسم کاذب از این‌رو کاذب خوانده می‌شود که برخلاف هرمافرودیت‌های حقیقی، بافت‌های غدد جنسی تنها یک جنس را دارا است و در هرمافروریسم کاذب زنانه کاریوتیپ ۴۶XX، بافت تخمدانی طبیعی دارد اما دستگاه خارجی مبهم یا مردانه دیده می‌شود.

این بیماری در اثر هیپرپلازی مادرزادی آدرنال ایجاد شده. نمو تخمدان‌ها طبیعی است، اما تولید مقادیر زیادی آندروژن سبب مذکر شدن دستگاه تناسلی خارجی می‌شود. شایع‌ترین نقص آنزیمی در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، کمبود آنزیم ۲۱ – هیدروکسیلاز است.

هرمافروریسم کاذب مردانه

علل هرمافروریسم کاذب در افراد ۴۶XX عبارتند از: اختلالات تشکیل بیضه در طی تکامل رویانی، ناهنجاری‌های گنادوتروپینی، خطاهای ذاتی ساخت و متابولیسم تستسترون و اختلالات سلول‌های هدف آندوژن‌ها و عدم حساسیت به آندروژن.

- یک نمونه آن کمبود استروئید ۵–آلفاردوکتاز است که مسئول

1. Competomedic

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

تبدیل هورمون تستسترون مردانه به شکل فعال آن یعنی دی‌هیدروتستسترون می‌باشد. در این بیماری اتوزومی مغلوب تکامل بیضه طبیعی‌ست اما آلت تناسلی کوچک بوده و بن‌بست واژینال کور وجود دارد.

- سندرم عدم حساسیت به آندروژن وابسته به X، اختلالی است که در آن افراد مبتلا از نظر کروموزومی مذکر با کاریوتیپ ۴۶XY و دارای دستگاه تناسلی خارجی ظاهراً مؤنث طبیعی هستند. واژن این افراد کور است و رحم یا لوله رحمی وجود ندارد. در این حالت اگرچه بیضه‌ها به‌صورت طبیعی آندروژن ترشح می‌کنند، عدم پاسخ‌دهی عضو انتهای به آندروژن‌ها وجود دارد که ناشی از فقدان گیرنده‌های آندروژن در سیتوزول سلول‌های هدف مناسب است.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۹ بیماری‌ها و اصول ژنتیکی آنها

آکندروپلازی

آکندروپلازی شایع‌ترین علت کوتولگی در انسان است که نوعی اختلال اتوزومی غالب ناشی از جهش‌های اختصاصی در FGFR3 می‌باشد.

بیماری‌زایی یا پاتوژنز

FGFR3 نوعی گیرنده تیروزین کینازی بین غشایی است که به عوامل رشد فیبروبلاستمی (FGF) متصل می‌شود و با راه انداختن نوعی آبشار پیام‌دهی مانع تزاید کوندروسیت‌ها در داخل صفحه رشد و لذا هماهنگ شدن رشد و تمایز کوندروسیت‌ها با رشد و تمایز سلول‌های اجدادی استخوان می‌شود.

جهش‌های FGFR3 سبب فعال شدن سرشتی گیرنده و مهار تزاید کندروسیت‌ها و در نتیجه کوتاه شدن استخوان‌های دراز می‌شود. جهش‌پذیرترین نوکلئوتید در ژن FGFR3، گوانین ۱۱۳۸ است که منحصراً در رده زاینده پدر رخ می‌دهد و با افزایش سن پدر (بالای ۳۵ سال)، فراوانی آنها زیاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

بیماران دچار آکندروپلازی، در بدو تولد دارای تنه نسبتاً بلند و باریک، بازوها و ساق‌های کوتاه، دست‌های سه شاخه و ماکروسفالی همراه با هیپوپلازی بخش میانی صورت و پیشانی برجسته هستند که با رشد بیشتر، قد آنها به‌طور پیشرونده‌ای از محدوده طبیعی افت می‌کند.

بیماران عموماً هوش طبیعی دارند اما تأخیر تکامل حرکتی در اکثر آنها دیده می‌شود. رشد غیرطبیعی جمجمه و استخوان‌های صورت موجب هیپوپلازی میانی صورت کوچکی قاعده جمجمه و کوچکی سوراخ‌های جمجمه می‌شود که باریک شدن سوراخ ژوگولار، فشار وریدی داخل جمجمه را افزایش داده و به این طریق سبب هیدروسفالی می‌شود. همچنین در ۱۰درصد بیماران، باریک شدن سوراخ بزرگ جمجمه موجب فشردگی ساقه مغز و در نتیجه افزایش فراوانی هیپوتونی، ضعف چهار اندام، نارسایی در رشد، آپنه مرکزی و مرگ ناگهانی می‌شود.

چاقی، تنگی مجرای نخاع کمری، انحراف زانو به داخل[1] از دیگر علائم طبی این بیماری‌ست. تشخیص بیش از تولد قبل از هفته ۲۰ بارداری صرفاً با آزمایش مولکولی DNA جنینی و پس از هفته ۲۴ بارداری با سونوگرافی قابل انجام است.

آلزایمر

آلزایمر بیماری با الگوی توارث اتوزومی غالب یا چندعاملی است که عامل ایجاد آن نقایص متابولیسم پروتئین پیش‌ساز بتاآمیلوئید می‌باشد که می‌تواند موجب اختلال عملکرد و مرگ نورونی شود.

پاتوژنز

افزایش تجمع پپتید انتهایی AB42/43 را شامل می‌شود.

آلزایمر نوعی اختلال تحلیل‌برنده عصبی مرکزی، خصوصاً در نورون‌های کولینرژیک هیپوکامپ، ناحیه ارتباطی قشر جدید مغز و سایر ساختمان‌های لیمبیک است نوروپاتولوژی آلزایمر شامل:

1. Genu Varam

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

آتروفی قشر مغز، پلاک‌های نوریتی خارج سلول حاوی (APOE, AB42/43)، رسوبات آمیلوئید در جدار شریان‌های مغزی و کلافه‌های نوروفیبرپلاری داخل نورونی متشکل از پروتئین tau بسیار فسفریله، است.

فنوتیپ و سیر طبیعی

AD با از دست رفتن پیشرونده، حافظه کوتاه‌مدت، تفکر انتزاعی، تمرکز، زبان، درک بینایی و عملکرد بینایی - فضایی مشخص می‌شود. AD با نارسایی جزئی حافظه شروع می‌شود و به فراموشکاری خوش‌خیم نسبت داده می‌شود و در نهایت بیماران دیگر قادر به‌کار کردن نبوده و در نهایت اکثر بیماران دچار سفتی عضلات، موتیسم و بی‌اختیاری و خصوصیات پارکنسیون است. مرگ معمولاً ناشی از سوءتغذیه، عفونت یا بیماری قلبی رخ می‌دهد. سن بالا، سابقه خانوادگی، جنس مؤنث و سندرم داون، مهم‌ترین عوامل خطرساز برای AD هستند.

سرطان ارثی پستان و تخمدان

پاتوژنز

BRCA1 و BRCA2 پروتئین‌هایی را رمز می‌کنند که با تنظیم ترمیم DNA، فعال کردن رونویسی و چرخه سلولی، انسجام ژنومی را حفظ می‌کنند. جهش در این ژن‌ها عمدتاً به نئوپلازی‌های پستان و تخمدان مستعد می‌کند.

پیدایش تومور در حاملین جهش‌های رده زاینده BRCA۱ و BRCA۲ تابع فرضیه «دوضربه‌ای» است. یعنی بر اثر هیپرمتیلاسیون یا جهش داخل ژنی آلل دوم نیز فاقد عملکرد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

جهش در BRCA۱ موجب افزایش خطر سرطان پروستات و کولون نیز می‌شوند به‌طور مشابه، علاوه بر سرطان تخمدان و پستان جهش در رده زاینده BRCA۲، خطر سرطان‌های پروستات، پانکراس، مجاری صفراوی، کیسه صفرا و پستان در آقایان را افزایش می‌دهد.

جنس مؤنث، سن و سابقه خانوادگی مهم‌ترین عوامل خطرساز برای سرطان پستان هستند.

بیماری شارکوت - ماری - توت نوع ۱A (CMT۱A)

پاتوژنز

PMP۲۲ نوعی گلیکوپروتئین انتگرال غشایی می‌باشد که در دستگاه عصبی محیطی نقش کلیدی در متراکم کردن میلین دارد.

بروز مفرط یا بروز اشکال منفی غالب این ژن موجب ناتوانی در ایجاد و حفظ میلین متراکم و بروز CMT می‌شود.

CMT گروه ژنتیکی ناهمگنی از نوروپاتی‌های ارثی است که با پلی‌نوروپاتی حسی و حرکتی مزمن مشخص می‌شود. ضعف و آتروفی عضلانی در CMT1 ناشی از عصب‌زدایی عضلانی ثانویه به اثر دژنرسانس آکسونی می‌باشد.

فنوتیپ و سیر طبیعی

CMT1A نفوذ تقریباً کامل دارد و علائم آن در دو دهه اول عمر پدیدار می‌شوند؛ تظاهر پس از ۳۰ سالگی نادر است. علائم به‌صورت ضعف و آتروفی، عضلات ساق پا پیشرفت کند و اختلال حسی خفیف آغاز می‌شود. اختلال راه رفتن در اثر ضعف پاها و ساق‌ها، افتادگی مچ پا و نهایتاً بدشکلی پاها که سبب از دست رفتن تعادل که ندرتاً توانایی راه رفتن می‌شود، کاهش یا فقدان رفلکس‌ها، آتاکسی و لرزش اندام‌های فوقانی، اسکولیوزو قابل لمس شدن اعصاب سطحی بزرگ و غیره از دیگر علائم می‌باشد.

در بررسی‌های الکتروفیزیولوژیک، **علامت اصلی CMT1A آهسته شدن یکنواخت NCV در تمام اعصاب و قطعات عصبی در نتیجه میلین‌زدایی‌ست.**

از آنجا که دوتا شدن PMP۲۲ و اکثر جهش‌های نقطه‌ای PMP22 توارث اتوزومی غالب و نفوذ کامل دارند، هر فرزند یک والد مبتلا ۵۰درصد احتمال ابتلا دارد.

لوسمی میلوژن مزمن

پاتوژنز

تقریباً ۹۵درصد مبتلایان به CMc کروموزوم فیلادلفیا دارند. پروتوانکوژن ابلسون (ABC) که نوعی تیروزین کیناز غیرگیرنده راکد می‌کند بر روی ۹q۳۴ قرار دارد، ژن ناحیه مجموعه نقاط شکست (BCR) که نوعی فسفوپروتئین را کد می‌کند، روی ۲۲q۱۱ قرار دارد. کروموزوم فیلادلفیا در اثر جابه‌جایی دوطرفه کروموزومی در این ناحیه ایجاد می‌شود. BCR-ABL فعالیت تیروزین کیناز سرشتی داشته سبب تزاید تنظیم نشده سلول‌های بنیادی خون‌ساز، رها شدن سلول‌های نابالغ از مغز استخوان و سرانجام CML می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

CML نوعی بیماری دو یا سه مرحله است. مرحله ابتدایی یا مزمن با شروع تدریجی خستگی، بی‌حالی، ضعف، کاهش وزن و بزرگی خفیف تا متوسط طحال می‌شود. در مرحله بعدی پیشرفت CML سبب پیدایش تغییرات کروموزومی دیگری در

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

داخل سلول‌های توموری، لکوسیتوز، کم‌خونی، ترومبوسیتوز یا ترومبوسیتوپنی پیشرونده، بزرگی پیشرونده طحال، تب و ضایعات استخوانی است. بحران بلاستی، نوعی لوسمی حاد است که در آن بلاست‌ها می‌توانند میلوئید، لنفوئید، در اریتروئید یا نامتمایز باشند. مرحله تسریع شده، حد واسط بین مرحله مزمن و بحران بلاستی‌ست. ۸۵درصد بیماران در مرحله مزمن تشخیص داده می‌شوند.

پیوند مغز استخوان (BMT) آلوژنیک تنها درمان علاج‌بخش شناخته شده است و در صورت عدم امکان BMT، معمولاً با اینترفرون آلفا درمان می‌کنند. به‌دلیل مرگ‌آور بودن بحران بلاستی، مرگ به موازات پیشرفت به بحران بلاستی قرار دارد. خطر توارث CML، صفر است.

فیبروزکیستیک

پاتوژنز

CFTR، نوعی کانال کلر تنظیم‌شونده با CAMP است که سایر کانال‌های یونی را تنظیم می‌کند. این کانال هیدراتاسیون ترشحات در داخل راه‌های هوایی و مجاری عرق را از طریق دفع کلر و مهار برداشت سدیم حفظ می‌کند. ترشحات بی‌آب و چسبنده در ریه‌های بیماران مبتلا به CF، جلوی کلیرانس موکوسی – مژکی را می‌گیرد، عملکرد پپتیدهای طبیعی ضدمیکروبی را مهار کرده، سبب مسدود شدن راه‌های هوایی می‌شوند. که سبب به راه افتادن چرخه‌های راجعه عفونت، التهاب و تخریب بافتی و کاهش بافت ریوی دارای عملکرد و سرانجام نارسایی تنفسی می‌شود.

از دست رفتن قدرت حمل کلر توسط CFTR به داخل مجرای پانکراس، هیدراتاسیون ترشحات را محتمل کرده سبب احتباس آنزیم‌های برون‌ریز در پانکراس و نهایتاً فیبروز پانکراس می‌شود.

CFTR، برداشت سدیم و کلر را از عرق در هنگام عبور از مجاری عرق تنظیم می‌کند، در غیاب CFTR، میزان کلر سدیم عرق افزایش یافته سبب بروز «سندرم بچه‌نمکی» و آزمایش تشخیصی کلر عرق می‌شود.

CF به‌طور کلاسیک در اوایل کودکی تظاهر می‌یابد. ایلئوس کولونیوم، مشکلات تنفسی مزمن، نارسایی پانکراس برون‌ریز و آزوسپرمی از علائم CF هستند. اکثر بیماران به‌علت نارسایی تنفسی و قلبی ریوی بین ۳۰ تا ۴۰ سالگی فوت می‌کنند.

CF یک بیماری آتوزومی مغلوب بوده که با جهش در هر دو آلل مشخص می‌شود. ارتباط بین آلل‌های جهش‌یافته خاص CFTR و شدت بیماری تنها در مورد نارسایی پانکراس دیده می‌شود.

در حال حاضر هیچ درمان علاج‌دهنده‌ای برای CF وجود ندارد. تنها درمان مؤثر برای نارسایی تنفسی در CF آن پیوند ریه است.

CF را می‌توان با دیدن جهش در CFTR از طریق بررسی‌های پرز کوریونی یا آمنیوسنتز قبل از تولد تشخیص داد.

دیستروفی عضلانی دوشن (DMP)

پاتوژنز

DMP نوعی میوپاتی پیشرونده وابسته X است که به‌علت جهش در ژن DMP ایجاد می‌شود. DMP، دیستروفین را کد می‌کند که نوعی پروتئین داخل سلولی می‌باشد و عمدتاً در عضلات صاف، اسکلتی و قلبی و نیز در برخی نورون‌های مغزی بروز می‌یابد.

فنوتیپ و سیر طبیعی بیماری

در جنس مذکر، سبب نوعی میوپاتی پیشرونده می‌شود که منجر به ضعف و تحلیل رفتن عضلات می‌شود. ضعف عضلانی از عضلات کمربند لگنی و خم‌کننده‌های گردن شروع می‌شود و به‌طور پیشرونده‌ای کمربند شانه‌ای و عضلات دیستال اندام‌ها و تنه را درگیر می‌کند تا سن ۵ سالگی اکثر بیماران از مانور گورز[1] استفاده می‌کنند و هیپروتروفی کاذب ساق پا دارند و تا سن ۱۲ سالگی اکثر بیماران محدود به صندلی چرخ‌دار هستند. اکثر بیماران به‌علت اختلال عملکرد ریوی و پنومونی فوت می‌کنند (میانگین سنی در هنگام فوت ۱۸ سال است). ضعف قلبی، اتساع ایلئوم و معده، فلج مثانه، همچنین بهره متوسط هوشی تقریباً یک انحراف معیار پایین‌تر از میانگین و درجاتی عقب‌ماندگی ذهنی (در ۱/۳ بیماران)، از دیگر اختلالات DMD هستند.

در بیماران مؤنث، سن بروز و شدت DMD وابسته به نحوه غیرفعال شدن X است، خانم‌های حامل صرف‌نظر از علائم بالینی ضعف عضلات اسکلتی، اختلالات قلبی مانند کاردیومیوپاتی اتساعی، اتساع بطن چپ و k تغییرات نمودار قلبی را نشان می‌دهند.

در حال حاضر هیچ درمان مؤثری برای DMD وجود ندارد.

پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی[2] (جهش APC)

APC رونویسی، چسبندگی سلولی، اسکلت سلولی میکروتوبولی، مهاجرت سلولی، آپوپتوز و تزاید سلولی را تنظیم می‌کند. این پروتئین، مجموعه‌هایی را با چندین پروتئین مختلف مانند بتاکاتنین تشکیل می‌دهد. در انسان برای ایجاد آدنوم هر دو آلل APC غیرفعال می‌شوند.

از دست رفتن عملکرد APC موجب ظهور سلول‌های گرفتار N دیس‌پلاستیک در روده می‌شود این سلول‌ها سرطانی نیستند و

1. Gowers maneuvr
2. Familial Adenomatous Poly Posis

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

باید جهش‌های پیکری دیگری پیدا کنند تا به‌سمت سرطان پیش بروند.

فنوتیپ و سیر طبیعی

FAP با صدها تا هزاران پولیپ آدنوماتوی کولون مشخص می‌شود. تشخیص آن به‌طور بالینی به واسطه وجود بیش از ۱۰۰ پولیپ آدنوماتوی کولورکتال یا بین ۱۰ تا ۱۰۰ پولیپ در فردی دارای خویشاوند مبتلا به FAP است. اما این مسئله قابل ذکر است که بیماران دچار جهش در رده زاینده APC لزوماً دچار آدنوم یا سرطان کولورکتال نیستند بلکه صرفاً مستعد می‌گردند.

در بین گونه‌های موشی دارای جهش APC، آلل‌های نوعی فسفولیپاز A2 تعداد آدنوم‌ها را تغییر می‌دهد، همچنین عوامل اصلاح‌کننده مشابهی سبب ایجاد خصوصیات بالینی نامتشابه در بین بیماران دچار جهش‌های یکسان رده زاینده می‌شود، مطالعات افزایش خطر تومورهای کلورکتال در صورت مصرف غذاهای حاوی چربی زیاد را به اثبات رسانده‌اند، بنابراین با فرض مکانیسم مشترک تومورزایی، رژیم غذایی نیز احتمالاً در FAP نقش دارد.

درمان قطعی پس از پیدایش پولیپ‌ها به‌صورت کولکتومی کامل همراه با کشیدن ایلئوم به داخل مقعد است. همچنین سیگموئیدوسکوپی هر ۱ تا ۲ سال یک‌بار از سن ۱۰ تا ۱۲ سالگی آغاز می‌شود.

هیپرکلسترولمی خانوادگی (FH)

FH، نوعی اختلال اتوزومی غالب متابولیسم کلسترول و چربی می‌باشد که بر اثر جهش در گیرنده لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LLR) ایجاد می‌شود.

پاتوژنز

گیرنده LDL نوعی گلیکوپروتئین بین‌غشایی است که عمدتاً در کبد و قشر آدرنال بروز می‌یابد و نقش کلیدی در هموستاز کلسترول ایفا می‌کند. گیرنده‌های LDL کبد، تقریباً ۵۰درصد IDL و ۶۶ تا ۸۰درصد LDL را از طریق آندوسیتوز از جریان خون پاک می‌کنند.

جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت LDLR کارایی آندوسیتوز IDL و LDL را کاهش می‌دهند و با افزایش تولید LDL از IDL و کم کردن پاکسازی کبدی LDL، موجب تجمع LDL پلاسما می‌شوند. آندوسیتوز LDL اکسیدشده توسط ماکروفاژها و هسیتوسیت‌ها سبب آتروسکلرزو می‌شود. منوسیت‌ها با ارتشاح در شریان و آندوسیتوز LDL و آندوسیتوز LDL اکسید شده، سلول‌های کف‌آلود را تشکیل می‌دهد در ابتدا کلاهک فیبرو بر روی این سلول‌ها ایجاد می‌شود اما نهایتاً این سلول‌ها از طریق پاره کردن کلاهک فیبرو و زمینه تشکیل ترومبوس را ایجاد می‌کنند. این تشکیل ترومبوس، از علل شایع سکته‌های مغزی و قلبی است.

فنوتیپ و سیر طبیعی

هیپرکلسترولمی زودرس‌ترین یافته در FH است که معمولاً در بدو تولد تظاهر می‌کند. قوس قرنیه، گزانتوم‌های تاندونی، پلی‌آرتریت و تنوسینوویت غیرپیشرونده راجعه از دیگر علائم بیماران مبتلا به FH است. همچنین پیدایش CHD[1] وابسته به سن و جنس نیز در میان هتروزیگوت‌های FH مشاهده شده است.

سندرم X شکننده

سندرم X شکننده نوعی اختلال عقب‌ماندگی ذهنی وابسته به X است که به‌علت جهش‌هایی در ژن FMRI روی XP77.3 ایجاد می‌شود.

پاتوژنز

فراورده ژن FMRI، یعنی Fmrp، در نورون‌ها به فراوانی یافت می‌شوند. بیش از ۹۹درصد جهش‌های FMRI، گسترش تکرارِ توالی (CGG)n در ناحیه ترجمه نشده ۵ ژنی هستند. معمولاً هیپرمتیلاسیون در این توالی تکراری و هر توالی پیشبر FMRI[2] مجاور آن مشاهده می‌شود. هیپرمتیلاسیون پیشبرد، FMRI ما غیرفعال می‌کند و موجب از دست رفتن بروز FMRP می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

سندرم X شکننده موجب عقب‌ماندگی ذهنی متوسط در مردان مبتلا و عقب‌افتادگی ذهنی خفیف در زنان مبتلا می‌شود. بیماران مبتلا به این سندرم، طول عمر طبیعی دارند، خصوصیات فیزیکی مشخص در مردان پس از بلوغ قابل رؤیت است.

کمبود گلوز ۶ - فسفات و دهیدروژناز (جهش G۶PD)

کمبود G6PD اختلالی وابسته به X در هموستاز آنتی‌اکسیدان‌ها است که بر اثر جهش‌هایی در ژن 66PD ایجاد شده و سبب استعداد ارثی همولیز می‌شود، افراد هتروزیگوت برای کمبود G6PD تا حدی در برابر مالاریا مقاوم‌اند که سبب شیوع ۵ تا ۲۵درصدی این بیماری از مناطق بومی مالاریا شده است.

1. Chromic Heart Disease
2. Promoter

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پاتوژنز

G6PD، اولین آنزیم در **شانت هگزوز منوفسفات** است، این شانت مسیر مهمی برای تولید نیکوتین آمید دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) است. NADPH برای بازسازی گلوتاتیون احیا شده موردنیاز برای سم‌زدایی اکسیدکننده‌ها به‌کار می‌رود. در کمبود NADPH و در نتیجه کمبود گلوتاتیون، اکسیداسیون و تجمع پروتئین‌های داخل سلولی سبب ایجاد گلبول‌های قرمز سفتی می‌شود که به‌راحتی قابل همولیز می‌شوند.

فنوتیپ و سیر طبیعی بیماری

کمبود G6PD اکثراً به‌صورت زردی نوزادی یا کم‌خونی همولیتیک حاد تظاهر می‌کند. اوج بروز زردی نوزادی در طی روزهای ۲ و ۳ زندگی است. حملات کم‌خونی معمولاً ظرف چند ساعت از یک استرس اکسیداتیو آغاز می‌شوند. عفونت‌های ویروسی و باکتریایی، شایع‌ترین عوامل برانگیزنده هستند. فاوسیم[1] ناشی از همولیز ثانویه در خوردن باقلا در بیماران دچار اشکال شدیدتر کمبود G6PD دیده می‌شود، باقلا حاوی بتاکیلوزیدهایی است که اکسیدکننده‌های طبیعی می‌باشند.

کمبود G6PD، علاوه بر زردی نوزادی و آنمی همولیتک حاد ندرتاً باعث هانومی همولیتیک غیراسفروسیتیک مزمن یا مادرزادی می‌شود.

هموفیلی A و B، اختلالات انعقادی وابسته به X هستند که به‌ترتیب بر اثر جهش‌هایی در ژن‌های F8C و F9 ایجاد می‌شوند جهش‌های F8C موجب کمبود یا اختلال عملکرد عامل انعقاد VIII و جهش‌های F9 سبب کمبود یا اختلال عملکرد عامل انعقادی IX می‌شوند.

پاتوژنز

فاکتورهای IX و VIII انعقادی مجموعه‌ای تشکیل می‌دهند که عامل انعقادی X را فعال می‌کند و عامل X فعال به نوبه خود عامل IX و VIII بیشتری را فعال می‌نمایند. عامل IX به‌عنوان پرتئاز و عامل VIII به‌عنوان کوفاکتور عمل می‌کند. شایع‌ترین جهش در هموفیلی، نوعی وارونه‌شدگی است که انتهای کربوکسیلی عامل VIII را حذف می‌کند.

از نظر بالینی هموفیلی A و B غیرقابل افتراق‌اند و هر دو با خون‌ریزی به داخل بافت‌های نرم، عضلات مشخص می‌شوند تنها راه افتراق این دو از طریق سنجش سطح فعالیت عاملِ VIII و IX می‌باشد. آنهایی که بیماری شدیدی دارند، معمولاً در دوره نوزادی به‌علت هماتوم شدید سر یا خون‌ریزی طولانی تشخیص داده می‌شوند.

1. Favism

در حال حاضر هیچ درمان قطعی به‌جز پیوند کبد برای هموفیلی A و B وجود ندارد.

بیماری هیرشپرونگ

بیماری هیرشپرونگ (HSCR) فقدان مادرزادی سلول‌های گانگلیونی پاراسمپاتیک در شبکه زیرمخاطی و میانتریک در طول قسمت متغیری از روده است. گسترش آگانگلیوز از اسفنگتر داخلی مقعد تا قسمت پروگزیمال خم طحالی به‌عنوان **بیماری قطعه بزرگ** نامیده می‌شود، درصورتی‌که آنگلیوز آگانگلیوز محدود به خم طحالی به‌عنوان بیماری قطعه کوتاه تقسیم‌بندی می‌شود. بیماری قطعه بلند، یک اختلال اتوزومی غالب با نفوذ اندک و اختلال قطعه کوتاه یک اختلال اتوزومی مغلوب یا چندژنی است.

پاتوژنز

HSCR در اثر توقف ناقص مهاجرت سلول‌های واگی ستیغ عصبی در پسین روده به وجود می‌آید فقدان سلول‌های گانگلیونی باعث کاهش پریستالتیسس و انسداد روده می‌شود. RET ژن اصلی برای ایجاد HSCR است.

فنوتیپ و سیر طبیعی بیماری

بیماران دچار HSCR در اوایل زندگی خود را به‌صورت اختلال در حرکات روده نشان می‌دهند و در دفع مکونیوم مشکل دارند. بعد از دوره نوزادی، بیماران بیماری خود را به‌صورت یبوست، اتساع شکمی، تهوع یا گاهی اسهال بروز می‌دهند.

HSCR به نسبت ۴ به یک در افراد مذکر نسبت به افراد مؤنث دیده می‌شود.

هولوپروزنسفالی (HPT)

HPT شایع‌ترین نقص مادرزادی مغز انسان است. HPE ناشی از علل متعددی مانند اختلالات کروموزومی، تک‌ژنی و عوامل طبیعی (مانند دیابت مادر) هستند که به‌صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، یا وابسته به X نشان می‌دهند.

پاتوژنز

خارپشت صوتی[2]، نوعی پروتئین پیام‌دهنده ترشح‌شده لازم برای طرح‌بندی تکاملی در پستانداران و نیز حشرات است که مسئول تقریباً ۵درصد کل موارد HPE غیرسندرمی و ۳۰ تا ۴۰درصد موارد HPE اتوزومی غالب غیرسندرمی خانوادگی است.

2. Sonic Hedygehog

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

فنوتیپ و سیر طبیعی

HPE به انواع فاقد لوب (عدم وجود شیار بین‌نیمکره‌ای)، HPE نیمه‌لوبی (صرفاً شیار بین‌نیمکره‌ای خلفی)، HPE لوبی (جداشدگی بطن‌ها و جداشدگی تقریباً کامل قشر مخ)، تالاموسی تقسیم شده، دیسژنزی جسم پینه‌ای، هیپوپلازی پیازها و مسیرهای بینایی و دیسژنزی هیپوفیز، از مالفورماسیون‌های رایج‌اند. خصوصیات بدشکلی مرتبط با HPE عبارتند از: کوچکی یا بزرگی سر، آنوفتالمی یا میکروفتالمی، هیپو/هیپوتلوریسم، بینی بدشکل، ناهنجاری‌های کام، زبان کوچک دو شاخه وجود یک دندان پیشین منفرد و فقدان فرنولوم لب فوقانی و علاوه بر تأخیر تکامل، بیماران غالباً دچار تشنج، اختلال عملکرد مغزی و اختلال تنظیم خواب هستند. اگرچه توارث HPE به‌صورت اتوزومی مغلوب و وابسته به X گزارش شده است، اکثر خانواده‌های دارای شیوه توارث مشخص شده، توارث اتوزومی غالب نشان می‌دهند.

HPE شدید را می‌توان با سونوگرافی پیش از تولد در طی هفته‌های ۱۶ تا ۱۸ بارداری شناسایی کرد. دخترها ۲ برابر پسرها مبتلا می‌شوند.

بیماری‌ها هانتینگتون (جهش HD)

جهش‌های بیماری‌زا در ژن هانتینگتین[1] ناشی از بسط یک توالی تکراری CAG کدکننده پلی‌گلوتامین در اگزون ۱ هستند. گسترش مسیر پلی‌گلوتامینی HD، ظاهراً سبب کسب عملکرد مضر می‌شود. آتروفی منتشر شدید نئواستریاتوم[2] (علامت اصلی بیماری هانتینگتون)، اختلال عملکرد نورونی آتروفی منتشر مغز، تغییرات در سطوح گیرنده‌های عصبی، تجمعات هسته‌ای و سیتوپلاسمی نورون‌ها از علائم هانتینگتون است. بروز علائم در پی مرگ نورونی رخ می‌دهد.

فنوتیپ و سیر طبیعی

سن بیمار در شیوع بیماری، نسبت عکس با تعداد تکرارهای CAG در HD وارد و تقریباً ۱/۳ بیماران با اختلالات روانی و ۲/۳ با ترکیبی از اختلالات شناختی و حرکتی را بروز می‌دهند. «کره» که با پرش‌های غیرتکراری و غیردوره‌ای که به‌طور ارادی قابل سرکوب کردن نیستند مشخص می‌شود، در بیش از ۹۰درصد از بیماران شایع‌ترین حرکت غیرارادی‌ست. اما زبان معمولاً دیرتر از سایر اعمال شناختی درگیر می‌شوند. متأسفانه در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای هانتینگتون وجود ندارد.

1. Huntingtin (HD)
2. Neostriatum

دیابت شیرین وابسته به انسولین

IDDM (که گاهی دیابت تیپ ۱ نامیده می‌شود) ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های جزیره‌ای بتاپانکراس است که در اثر استعداد ژنتیکی و آسیب محیطی بعدی ایجاد می‌شود، جایگاه HLA مسئول ۳۰ تا ۶۰درصد استعداد ژنتیکی برای IDDM است، آلل DQB۱O۲۰۱ با DR3 و آلل DQB۱O۳۰۲ که با DR4 جدا می‌شود ظاهراً آلل‌های اصلی مستعدکننده هستند و در مقابل، DQB۱۶۰۲ که با DR۲ جدا می‌شود، ظاهراً یک آلل حفاظت‌کننده است. شواهد محیطی شامل همبستگی کمتر از ۵۰درصد بین دوقلوهای تک‌تخمکی، تنوع فصلی در بروز بیماری و افزایش بروز دیابت در بین کودکان دچار سرخچه مادرزادی است. تقریباً ۸۰ تا ۹۰درصد بیماران تازه تشخیص داده شده مبتلا به IDDM، آنتی‌بادی سلول‌های جزیره‌ای دارند.

فنوتیپ و سیر طبیعی

زودرس‌ترین نشانه بیماری با پیدایش آنتی‌بادی‌های حوزه ضدجزیره‌ای هنگامی است که گلوکز خون، تحمل گلوکز، پاسخ انسولین به گلوکز، طبیعی هستند. به‌دنبال این نشانه به‌ترتیب کاهش عمل گلوکز اما طبیعی بودن گلوکز ناشتا که در نهایت به هیپرگلیسمی ناشتا بروز می‌کند، اما هنوز انسولین به میزان کافی برای جلوگیری از کتوز تولید می‌شود این مرحله دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NIDDM) هستند. سرانجام، تولید انسولین به زیر آستانه بحرانی می‌رسد و بیماران وابسته به مکمل انسولین خارجی و مستعد کتواسیدوز می‌شود. بیماران جوان‌تر عموماً سریع‌تر از بیماران مسن‌تر این مراحل را طی می‌کنند.

از دست رفتن تولید انسولین درون‌زاد سبب مشکلات زیادی چون آترواسکلروز، نوروپاتی محیطی، بیماری کلیوی، کاتاراکت ورتینوپاتی می‌شود تقریباً ۵۰درصد بیماران به‌علت نارسایی کلیه فوت می‌کنند.

پیوند پانکراس یا سلول‌های جزیره‌ای به‌دلیل کمبود بافت برای پیوند و عوارض سرکوب ایمنی درمانی محدود است و لذا اکثر بیماران سعی در کنترل قاطع قندخون از طریق تزریق انسولین خارجی می‌باشد.

سندرم مارفان

سندرم مارفان نوعی اختلال اتوزومی بافت همبند و ناشی از جهش‌هایی در ژن فیبریلین ۱ (FBN۱) است.

پاتوژنز

FBN۱، نوعی گلیکوپروتئین خارج سلولی با توزیع منتشر به

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نام فیبریلین ۱ را کد می‌کند. تولید فیبریلین ۱ جهش‌یافته، تشکیل میوفیبریل‌های طبیعی را مهار می‌کند. جهش‌های FBN۱ سبب سندرم مارفان نوزادی، آراکنوداکتیلی خانوادگی، عدسی نابه‌جا با توارث اتوزومی غالب، فنوتیپ MASS و خصوصیات اسکلتی مجزای شبه‌مارفانی می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

قند بلند نامتناسب، آراکنوداکتیلی، بدشکلی‌های قفسه سینه، اسکولیوزه شلی مفاصلی و باریکی کام، اختلالات چشمی شامل: عدسی نابه‌جا، قرینه صاف، افزایش طول کره چشم و هیپوپلازی عنبیه، اختلالات قلبی عروقی شامل: پرولاپس دریچه میترال، نارسایی آئورت و اتساع و پارگی آئورت صعودی، اختلالات ریوی شامل: پنوموتوراکس خودبه‌خودی، جناب‌های قله ریه، اختلالات پوستی شامل استریای آتروفیک و فتق‌های عودکننده در این بیماری دیده می‌شود. بسیاری از خصوصیات سندرم مارفان، با افزایش سن پدیده می‌شوند. علل اصلی مرگ زودهنگام در مبتلایان به سندرم مارفان عبارتند از: نارسایی قلبی به‌علت نارسایی آئورت و شکافته شدن و پاره شدن آئورت.

دیابت شیرین غیروابسته به انسولین (NUDDM)

NIDDM مسئول ۸۰ تا ۹۰درصد موارد دیابت شیرین است: گرچه استعداد ژنتیکی پیش‌نیاز NIDDM است، بروز بالینی این بیماری عمدتاً توسط عوامل محیطی تعیین می‌شود. NIDDM، ناشی از بی‌نظمی ترشح انسولین و مقاومت به اثر آن است. هیپرگلیسمی پایدار، حساسیت سلول‌های جزیره‌ای بتا را از بین می‌برد، به گونه‌ای که برای یک سطح خونی خاص گلوکز، انسولین کمتری آزاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

NIDDM معمولاً افراد چاق را در میانسالی یا بعد از آن گرفتار می‌کند. این بیماران برخلاف مبتلایان به IDDM، دچار کتواسیدوز نمی‌شوند NIDDM از نظر بالینی به سه مرحله تقسیم می‌شود: ۱) علی‌رغم مقاومت به انسولین، گلوکز پلاسما طبیعی باقی می‌ماند. ۲) با وجود افزایش غلظت انسولین، هیپرگلیسمی پس از صرف غذا ایجاد می‌شود. ۳) کاهش ترشح انسولین موجب هیپرگلیسمی ناشتا و دیابت آشکار می‌شود. علاوه بر هیپرگلیسمی، تنظیم نادرست متابولیسمی ناشی از اختلال عملکرد سلول‌های بتا و مقاومت به انسولین سبب آترواسکروز، نوروپاتی محیطی، بیماری کلیوی، کاتاراکت و رتینوپاتی می‌شود.

کاهش وزن، افزایش فعالیت بدنی و تغییرات رژیم غذایی، با بهتر کردن چشم‌گیر حساسیت به انسولین و به همراه کنترل دقیق انسولین بهترین راه اداره بیماری است.

بیماری کلیه پلی‌کیستیک (ADPKD)

ADPKD، از نظر ژنتیکی، ناهمگن است. تقریباً ۸۵درصد بیماران، جهش‌های در ژن PKD۱ (ADPKD-۱) دارند.

پاتوژنز

PKD1، پلی‌سیستین-۱ و PKD۲، پلی‌سیستین - ۲ را کد می‌کند که نوعی پروتئین انتگرال غشایی و شبیه کانال‌های α۱ کلسیمی و سدیمی فعال شود، توسط ولتاژ هستند. ممکن است این دو پروتئین به‌عنوان بخشی از یک مجموعه چندواحدی ناهمگن با یکدیگر تعامل کنند.

تشکیل کیست در ADPKD، ظاهراً تابع یک مکانیسم «دوضربه‌ای» است، یعنی هر دو آلل PKD۱ یا PKD۲ باید عملکرد خود را از دست بدهند تا کیست به وجود آید.

فنوتیپ و سیر طبیعی

ADPK، عموماً در دهه سوم یا چهارم بروز می‌کند. عفونت‌های دستگاه اداری، هماچوری، انسداد مجاری اداری، شب‌ادراری، خون‌ریزی داخل کیست کلیوی، درد پهلو حاصل از توده‌های کلیوی از علائم مورد شکایت هستند. فشارخون بالا که از آثار ثانویه ایسکمی داخل کلیوی و فعال شدن سیستم زمین - آنژیوتانسین است.

مبتلایان به ADPKD-۲ در مقایسه با مبتلایان ADPKD-۱ بیماری خفیف‌تری دارند. علاوه بر کیست‌های کلیوی، کیست‌های کبد، پانکراس، تخمدان، طحال و آنوریسم‌های داخل مغزی، پرولاپس دریچه میترال و دیورتیکول‌های کولون نیز در مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود.

کیست‌های کبد در ADPKD-۱ و ADPKD-۲ شایع‌اند درحالی‌که کیست‌های پانکراس عموماً در ADPKD-۱ دیده می‌شوند.

کلیه پلی‌کیستیک بیماری اتوزومی غالب است در نتیجه مبتلایان به ADPKD در هر بارداری ۵۰درصد احتمال داشتن فرزندی مبتلا را خواهند داشت.

سندرم پرادر-ویلی (pws)

pws ناشی از فقدان ژن‌های q۱۳ - ۱۵q۱۱ مشتق از پدری حاصل می‌شود.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پاتوژنز

بسیاری از ژن‌های بروزیافته به‌وسیله ۱۵q۱۱ – q۱۳ پدری توسط قطعه مادری بروز نمی‌یابند و برعکس، این پدیده اثرگذاری نامیده می‌شود: از دست رفتن ژن‌های بروزیافته در پدر در اثر مکانیسم‌هایی چون حذف‌شدگی و دیزومی تک‌والدی مادری، جهش‌هایی در عناصر کنترل‌کننده اثرگذاری ایجاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

هیپوتونی شدید، مشکلات تغذیه‌ای، کم‌کاری غدد جنسی و نهان‌بیضگی در اوایل شیرخوارگی ظاهر می‌شوند. در میان این علائم هیپوتونی با گذشت زمان بهتر می‌شود. اکثر کودکان مبتلا به pws تأخیر تکامل حرکتی و زبانی عقب‌افتادگی ذهنی و نیز ناتوانی‌های شدید در یادگیری را نشان می‌دهند.

ناهنجاری‌های دیگر مرتبط با pws عبارتند از: کوتاهی قد، اسکولیوز، پوکی استخوان، بدشکلی‌هایی چون قطر کم پیشانی، چشم‌های بادامی، دهان سه گوش و دست و پای کوچک است. همچنین بسیاری از بیماران، کمبود رنگدانه در چشم و پوست نشان می‌دهند.

رژیم غذایی و ورزش اساس کنترل چاقی محسوب می‌شوند. رفتار درمانی و داروهای مهارکننده، مهارکننده برداشت مجدد سروتونین، مؤثرترین درمان‌های موجود برای اختلال رفتاری هستند.

رتینوبلاستوم

رتینوبلاستوم (RB)، نوعی سرطانی رویانی نادر با منشأ شبکیه‌ای است که در اثر جهش RBI ایجاد شده و با الگوی اتوزومی غالب به ارث می‌رسد.

پاتوژنز

پروتئین رتینوپلاستوم (Rb)، نوعی سرکوب‌گر تومور است که نقش مهمی در تنظیم پیشرفت سلول‌های در حال تزاید در چرخه سلولی و خروج سلول‌های در حال تمایز از چرخه سلولی ایفا می‌کند، پس از توارث یک آلل جهش‌یافته یا ایجاد جهش پیکری روی یک آلل، آلل دیگر RB۱ نیز باید عملکرد خود را از دست بدهد تا سلول به‌طور کنترل نشده تکثیر پیدا کند و به رتینوپلاستوم تبدیل شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

۷۰درصد بیماران دچار رتینوپلاستوم یک‌طرفه و ۳۰درصد دوطرفه‌اند. تمام افراد مبتلا به بیماری دوطرفه، جهش‌های RB۱ رده زاینده دارند، اما تمام افراد دارای جهش‌های رده زاینده، دچار بیماری دوطرفه نمی‌شوند. بیماری تقریباً در ۸۰ تا ۹۵درصد بیماران قبل از ۵ سالگی تشخیص داده می‌شوند. در صورت عدم درمان، تقریباً همواره کشنده است، اما با درمان مناسب، بیش از ۹۰–۸۰درصد بیماران ۵۰ سال پس از تشخیص، عاری از بیماری می‌شوند.

بیماران دارای جهش‌های RB۱ رده زاینده، افزایش واضح خطر نئوپلاسم‌های ثانویه نشان می‌دهند، شایع‌ترین نئوپلاسم‌های ثانویه، استئوسارکوم، سارکوم‌های بافت نرم و ملانوم هستند.

اهداف درمان رتینوپلاستوم، علاج بیماری و حفظ ریه در حد امکان است.

وارونگی جنسی یا جنسیت معکوس

در بیماران دچار دیس‌ژنزی کامل گنادی، جهش‌های نقطه‌ای، حذف‌شدگی‌ها، یا جابه‌جایی‌های SRY شایع‌ترین علت وارونگی جنس هستند.

پاتوژنز

SRY، نوعی پروتئین است که با خم کردن DNA ساختمان کروماتین را تغییر می‌دهد. SRY برای تشکیل دستگاه تناسلی مردانه لازم است و فقدان آن، تشکیل دستگاه تناسلی زنانه را مقدور می‌سازد، نوعی جابه‌جایی SRY از Yp به Xp در افراد مذکر XX دیده می‌شود، علاوه بر SRY، کروموزوم Y حاوی سه جایگاه عامل آزوسپرمی‌ست که برای تکامل طبیعی اسپرم لازمند. فقدان این جایگاه‌ها، ناباروری مردان $XXSRy^+$ را تا حدی توجیه می‌کند.

تکامل اووسیت‌ها نیز تنها نیازمند یک کروموزوم X منفرد است. اما حفظ آن اووسیت مستلزم وجود هر دو کروموزوم است. لذا ناباروری خانم‌های XY نیز با فقدان کروموزوم X دوم توجیه می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

افراد مذکر XX و SRY^+، خیلی از خصوصیات سندرم کلاین فلتر شامل کم‌کاری غدد جنسی، آزوسپرمی نشان می‌دهند اما برخلاف بیماران کلاین فلتر، دارای قد و هوش طبیعی هستند.

نوترکیبی غیرقانونی جدید، شایع‌ترین علت پیدایش افراد مذکر SRY^+XX و مؤنث SRY^-XY است به هر حال ابتلا به این بیماری به ندرت دیده می‌شود.

کم‌خونی سلول داسی

بیماری سلول داسی در اثر جهش بدمعنی در ژن زیرواحد بتا و قرار گرفتن والین به‌جای اسید گلوتامیک در اسید آمینه ۱ ایجاد می‌شود. هموزیگوت بودن برای جهش سلول داسی، برخورداری از

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

آلل داسی‌شکل و نوعی آلل هموگلوبین C یا بتاتالاسمی، بیماری کم‌خونی داسی‌شکل را بروز می‌دهند.

پاتوژنز

هموگلوبین از چهار واحد $\alpha_2\beta_2$ تشکیل شده است. جهش Val6Gla در بتاگلوبولین سبب کاهش حلالیت هموگلوبولین فاقد اکسیژن و تشکیل شبکه‌ای ژلاتینی از پلیمرهای فیبرو می‌شود.

این گلبول‌های قرمز داسی سفت، مویرگ‌ها را مسدود می‌کنند و سبب انفارکتوس می‌شوند. داسی شدن و طبیعی شدن مکرر، سلول‌های داسی برگشت‌ناپذیری را ایجاد می‌کنند که از گردش خون برداشته می‌شوند. اگر این برداشت فراتر از ظرفیت تولید در مغز استخوان شود کم‌خونی همولیتیک ایجاد می‌شود.

فنوتیپ و سیر طبیعی

کم‌خونی، اختلال رشد، بزرگی طحال، عفونت‌های مکرر و داکتیلیت (تورم دردناک است یا پا به‌علت مسدود شدن مویرگ‌ها در استخوان‌های کوچک) در ۲ سال اول عمر بروز می‌یابد.

انفارکت‌های ناشی از انسداد عروقی موجب سکته مغزی، سندرم حاد قفسه سینه، نکروز پاپیلاری کلیه، اتواسپلنکتومی و کاهش بینایی می‌شود. فقدان عملکردی طحال استعداد به عفونت‌های باکتریایی مانند سپسیس پنوموکوکی و استئومیلیت سالمونلایی را افزایش می‌دهند. عفونت، از علل اصلی مرگ در تمام سنین است، هرچند نارسایی‌های پیشرونده کلیوی و ریوی نیز از علل شایع مرگ در دهه‌های چهارم و پنجم هستند. در افراد هتروزیگوت شرایط آنوکسی شدید مانند صعود به ارتفاعات بلند سبب داسی‌شکل شدن گلبول‌هایقرمز و بروز علائم می‌شود.

امروزه برای درمان کم‌خونی داسی‌شکل از پیوند آلوژن مغز استخوان استفاده می‌شود.

بیماری تای – ساکس یا GM۲ – گانگلیوزیدوز شیرخوارگی اختلال اتوزوم مغلوب کاتابولیسم گانگلیوزید است که ناشی از کمبود هگزوز آمینیداز A است. در این بیماری چون هگزوز آمینیداز A، که N – استیل گالاکتوزامین را از انتها Gm۲ گانگلیوزید برمی‌دارند، کاهش یافته است، تجمع گانگلیوزید که در غشای سطحی تمام سلول‌ها، به‌خصوص نواحی دندریت و پایانه‌های آکسونی توزیع یافته‌اند دیده می‌شود (آنزیم هگزوز آمینیداز A، که از دو زیرواحد α روی (کروموزوم ۱۵) و β (روی کروموزوم ۵) تشکیل شده است. جهش زیرواحد α موجب تای ساکس و جهش زیرواحد β، موجب بیماری سندوف می‌شود).

فنوتیپ بیماری با زوال عصبی از ۶–۳ ماهگی به بعد و ظرف سال دوم عمر حرکات ارادی از بین می‌روند. کاهش بینایی، در سال اول آغاز و پیش می‌رود و با لکه قرمز آلبالویی در ته چشم همراه است. زوال بیشتر در طول زندگی موجب decerebrate، مشکلات بلع، بدتر شدن تشنجات و نهایتاً حالت نباتی بدون پاسخ‌دهی می‌شود.

در پایان دهه اول، اکثر بیماران دچار اسپاسم و تشنج شده‌اند، آتروفی عصب بینایی و رتینیت پیگمنتوزا اغلب در مراحل انتهایی سیر بیماری ابعاد می‌شود. تشخیص با نشان دادن فقدان هگزوز آمینیداز A یا بررسی جهش HEA می‌باشد. درمان بر اداره ملایم و مراقبت تسکینی بیمار متمرکز و لیتیوم و درمان یا شوک الکتریکی مؤثرترین روش‌ها است. تشخیص قبل تولد، متکی بر شناسایی جهش‌های HEXA یا کمبود HEA در بافت‌های جنینی مانند پرزهای کوریونی یا آمنیوسیت‌ها است.

تالاسمی

نوعی کم‌خونی اتوزوم مغلوب است که به‌علت کمبود ساخت زنجیره گلوبین α یا β نسبت به زنجیره دیگر ایجاد می‌شود. به‌علت تولید ناکافی Hb و تجمع نامتعادل زیرواحدهای گلوبین است. باعث هیپوکرومی و میکروستیوز می‌شود.

شدت تالاسمی، متناسب با شدت عدم تعادل بین α و β گلوبین است. بیماران دچار صفت بتاتالاسمی عموماً نوعی کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی خفیف، هیپرپلازی خفیف مغز استخوان از اریتروئید و گاهی بزرگی کبد و طحال دارند اینها معمولاً بی‌علامت‌اند. در بتاتالاسمی ماژور، بعد کاهش تولید HbF بعد تولد، با کم‌خونی تظاهر می‌کنند، کم‌خونی همولیتیک شدید و خون‌سازی غیرمؤثر موجب عقب‌ماندگی رشد، زردی، بزرگی کبد و طحال و بزرگ شدن مغز استخوان می‌شود. زیادی بار آهن بر اثر تزریقات مکرر و افزایش جذب روده‌ای باعث عوارض قلبی، کبدی و اندوکرین می‌شود.

غربالگری اولیه براساس شاخص‌های RBC و برای بیماران بدون کم‌خونی فقر آهن، با تعیین کمیت HbF HbA۲ یا بررسی جهش DNA، یا هر دو تأیید می‌شود. درمان بیماری HbH، درمان شامل تجویز مکمل فولات، اجتناب از داروهای اکسیدکننده و آهن، درمان سریع عفونت و تزریق منطقی خون است. به ندرت برداشتن طحال لازم می‌باشد. درمان بتاتالاسمی، شامل: تزریقات خون، ثلاث کردن آهن، درمان سریع عفونت و غالباً در آوردن طحال است. تنها درمان قطعی موجود، پیوند مغز استخوان می‌باشد.

ترومبوفیلی

اختلال، همه نژادی است، شیوع آن با افزایش سن در همه نژادها افزایش می‌یابد. سه عامل مستعدکننده عبارتند از: استاز،

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

آسیب آندوتلیومی و افزایش انعقادپذیری. فاکتورهای ژنتیکی مثل اختلالات مهار فاکتور انعقادی و اختلال لیز لخته، فاکتور V لیدن، کمبود آنتی‌ترومین III یا پروتئین C یا S، در آن دیده شده است. زمانی این بیماری ایجاد می‌شود که انعقاد خونی بر سیستم‌های ضدانعقادی و فیبرینولیتیک غلبه کند. خطر ترومبوفیلی برای بیماران هموزیگوت دچار فاکتور ۷ لیدن بیشتر است. کمبود ارثی پروتئین C از جهش در کدگذاری PROC و وقایع تنظیمی آن ناشی می‌شود. کمبود عملکردی پروتئین C باعث کند شدن فعالیت فاکتورهای انعقادی فعال شدن V و VIII می‌شود و به این ترتیب باعث تشکیل ترومبوس می‌شود. وراثت دو آلل جهش‌یافته PROC معمولاً باعث پورپورای کشنده می‌شود. جهش‌های هتروزیگوت پروتئین C فرد را مستعد ترومبوفیلی می‌کند. فاکتورهای غیرژنتیکی دخیل شامل: حاملگی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، جراحی، سن بالا، نئوپلازی – بی‌حرکتی و بیماری قلبی هستند و همچنین شامل سایر اختلالات مهار فاکتور انعقادی و اختلال لیز لخته همانند افزایش هموسیستئین خون است. اغلب ترومبوس‌ها در محل‌هایی از آسیب یا در سینوس‌های وریدی بزرگ یا دریچه‌های لانه کبوتری ساق پاها پیدا می‌شوند. ترومبوس‌های ساق پا معمولاً محدود به وریدهای خلف ساق هستند. اما تقریباً ۲۰درصد آنها به وریدهای پروگزیمال گسترش می‌یابند. علائم در اثر اسناد، شامل: تورم، گرمی قرمزی حساسیت، اتساع وریدهای سطحی و برجسته شدن وریدهای جانبی می‌باشند، گرچه بسیاری از بیماران بدون علامت‌اند. یک ترومبوس وریدی می‌تواند پیشرفت کند و سایر وریدها را مسدود و باعث آمبولی به‌وسیله یا ارگانیزه شدن و احتمالاً کانالیزه شدن قابل برداشت باشد. آمبولی می‌تواند باعث انسداد سیستم شریانی ریوی شود. چنین آمبولی ریوی در ۵ تا ۲۰درصد بیمارانی که در ابتداد دچار ترومبوس ورید عمقی پا بوده‌اند رخ می‌دهد. در مقابل این عارضه حاد ارگانیزاسیون ترومبوس‌های ورید پروگزیمال به‌صورت مزمن بازگشت وریدی را کند می‌کند بنابراین باعث سندرم بعد ترومبوس شده که این حالت اغلب با درد ساقی پا ادم و زخم پوستی همراه است، مشخص می‌شود.

تشخیص مشکل است زیرا اغلب بدون علامتند. اکثر آزمایش‌ها تا هنگامی که ترومبوس از وریدهای عمق ساق پا به ناحیه پروگزیمال گسترش یابند نسبتاً غیرحساس هستند. عصب غیرتهاجمی که اغلب برای تشخیص ترومبوس ورید عمقی به‌کار می‌رود اولترا سونوگرافی وریدی داپلر است، که در آن ترومبوس را می‌تواند با مشاهده مستقیم تشخیص داد وقتی که ورید بر اثر مانورهای فشاری روی هم قرار نمی‌گیرد. با استفاده از اولتراسوند می‌توان ناهنجاری‌های جریان وریدها را تشخیص داد. درمان حاد بیشتر برای کاهش پیشرفت ترومبوس و عوارض همراه آن به‌ویژه آمبولی ریوی تأکید دارد که معمولاً براساس درمان ضدانعقادی و بالا نگه‌داشتن اندام مبتلا انجام می‌گیرد. بعد درمان مرحله حاد، جلوگیری از عود ترومبوس وریدی با شناخت فاکتورهای مستعدکننده و پروفیلاکس ضدانعقادی اهمیت دارد. همه باید درمان سه ماهه اولیه ضدانعقادی را دریافت کنند.

سندرم ترنر (TS)

اختلالی است در تمام نژادها، ناشی از فقدان کامل یا نسبی کروموزوم X دوم در خانم‌هاست مونوزومی برای کروموزوم X، بر اثر ناتوانی در گنجاندن یک کروموزوم جنسی در یکی از گامت‌ها یا از دست رفتن یک کروموزوم جنسی از گامت یا مراحل اولیه رویانی ایجاد می‌شود. ۷۰ تا ۸۰درصد بیماران با کاریوتیپ x۴۵۰ از اسپرم فاقد یک کروموزوم جنسی به وجود می‌آیند، از دست رفتن یک کروموزوم در سلول در مراحل اولیه رویانی، احتمالاً علت موزائیسم، 45 است. چون کروموزوم x حاوی چند جایگاه لازم برای حفظ تخمدان باروری می‌باشد. و چون با این‌که تکامل اووسیت‌ها نیاز به صرفا یک کروموزوم x دارد، حفظ آن اووسیت‌ها مستلزم وجود و کروموزوم x است، پس در غیاب x دوم، اووسیت‌ها در جنین و نوزادان دچار TS تحلیل می‌روند و تخمدان‌هایشان به‌صورت نوارهایی از بافت فیبروآتروفی پیدا می‌کنند. اساس ژنتیکی سایر خصوصیات TS مانند هیگروم کیستی، لنفادم، قفسه سینه پهن ناهنجاری‌های قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی و کری حسی – عصبی مشخص نشده است، اما احتمالاً تا حدی نمایانگر نیمه‌نارسایی برای یک یا بیش از یک ژن وابسته به x است. پس کروموزوم X دومی برای بقا داخل رحمی لازم است چون میزان زیاد سقط، چشم‌گیر است. تمام بیماران TS، کوتاه قداند و بیش از ۹۰درصد دیسژنزی تخمدان دارند. به‌طوری که ۲۰–۱۰درصد، تکامل بلوغی خودبه‌خود نشان می‌دهند و ۲ تا ۵درصد به‌طور خودبه‌خود خون‌ریزی قاعده‌گی پیدا می‌کنند. بسیاری از ناهنجاری‌های فیزیکی مانند گردن پرده‌دار، پایین بودن خط رویش موهای گردنی، قفسه سینه پهن، ناهنجاری‌های قلبی، ناهنجاری‌های کلیوی، کری حسی عصبی – ورم دست و پا به ناخن‌های دیس‌پلاستیک نشان می‌دهند. تقریباً ۵۰درصد آنها دریچه آئورت دولتی دارند. پس در معرض خطر افزایش یافتن اتساع ریشه آئورت هستند. اکثراً هوش طبیعی دارند، با اختلال هوشی، معمولاً واجد نوعی اختلال ساختمانی کروموزوم x هستند. از نظر اجتماعی، معمولاً خجالتی و منزوی هستند.

اصول بیماری مولکولی

تأثیر جهش بر عملکرد پروتئینی

چهار اثر احتمالی جهش‌های بیماری‌زا بر عملکرد پروتئین ۱) از

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

دست رفتن عملکرد پروتئین که معمول‌ترین پیامد جهش است. ۲) کسب عملکرد؛ ۳) کسب خاصیتی جدید توسط پروتئین جهش‌یافته؛ یا ۴) بروز یک ژن در زمانی نادرست (بروز هتروکرونیک[1]) یا در مکانی نادرست (بروز نابه‌جا[2] یا هر دو).

جهش‌های همراه با از بین رفتن عملکرد

از بین رفتن عملکرد یک ژن ناشی از جهش‌هایی در عناصر رمزدار یا تنظیم‌کننده آن یا به‌علت از بین رفتن انسجام آن بر اثر درج یا حذف توالی‌های مهم باشد. نمونه‌هایی از بین رفتن عملکرد به‌علت کاهش مقدار آن ژن عبارتند از: تالاسمی؛ از دست رفتن کروموزوم‌ها مانند مونوزومی‌هایی مثل سندرم ترنر و جهش‌های پیکری اکتسابی (اغلب حذف‌شدگی‌ها) که در ژن‌های سرکوب‌گر تومور در بسیاری از سرطان‌ها (مانند رتینوپلاستوم) دیده می‌شود. علاوه بر کاهش مقدار ژن، از دست رفتن کامل عملکرد ممکن است به‌علت ایجاد یک کدون پایان زودهنگام بر اثر جهش به معنایی که کدونی را به کدون پایان تبدیل می‌کند یا جهش داربستی که چارچوب خواندن را تغییر می‌دهد و کدون پایانی جدیدی به وجود می‌آورد، باشد. جهش‌های بدمعنی و جهش‌های دیگر در توالی رمزگردان نیز ممکن است عملکرد را از بین ببرند یا مختل کنند یا این‌که پروتئین را ناپایدار نمایند و به این طریق تعداد آن را کاهش دهند. تمام این انواع جهش‌ها را در تالاسمی می‌توان مشاهده کرد.

همان‌طور که ممکن است انتظار داشته باشیم بیماری حاصله عموماً با مقدار عملکرد از دست رفته حاصل از جهش مرتبط باشد، در بسیاری از موارد، ماندن مقادیر کم از بقایا عملکرد پروتئین جهش‌یافته شدت بیماری را به‌طور قابل توجه کاهش می‌دهد مثل نقص آنزیمی که منجر به آلانینمی در شدیدترین شکل منجر به فنیل‌کتونوری[3] می‌شود.

جهش‌های همراه با کسب عملکرد

جهش‌ها از طریق تقویت عملکرد یک پروتئین قادر به تغییر فنوتیپ بیوشیمیایی هستند این اثر به‌علت: ۱) افزایش سطح بروز پروتئین ۲) افزایش توانایی هر مولکول پروتئین در انجام حداقل یکی از اعمال طبیعی آن است. شناخت این‌که جهش با مکانیسم کسب عملکرد عمل می‌کند مهم است چون درمان بیماری حاصل لزوماً از سایر انواع اختلالات متفاوت می‌باشد.

1. Hetrochronic
2. Ectopic
3. PKu

جهش‌هایی که عملکـــرد پروتئین را تقویت می‌کنند

جهش‌های ناحیه کندکننده ندرتاً توانایی مولکول پروتئین را در انجام عملکرد نرمال افزایش می‌دهند ولی برای فعالیت فیزیولوژیک کلی پروتئین مضرند. جهش‌های ژن‌های گلوبین از شناخته‌شده‌ترین این نوع هستند که شامل هموگلوبین کمپسی[4] هستند. که Hb را در حالت میل زیاد به O_2 قفل کرده و تحویل آن به بافت‌ها را کاهش می‌دهد. مثال دیگر آکندروپلازی است که جایگزینی یک اسید آمینه منفرد در گیرنده نوع ۳ عامل رشد فیبروبلاستی موجب فعال شدن این گیرنده در غیاب لیگاند (FGF) می‌شود.

جهش‌هایی که تولید یک پروتئین طبیعی را افزایش می‌دهند

شایع‌ترین نوع افزایش مقدار ژن در نتیجه مضاعف‌شدگی بخشی از کروموزوم یا تمام آن است مثل تریوزومی ۲۱ (سندرم داون) است. نمونه دیگر دژنراسیون اعصاب محیطی در بیماری شارکو – ماری – توت نوع A1 (مضاعف‌شدگی ژن PMP۲۲[5]) است. افزایش مقدار ژن، به‌صورت جهش‌های پیکری در سلول‌های سرطانی هم شایع است.

جهش‌های همراه با خواص جدید

در تعداد کمی از بیماری‌های مهم تغییر در توالی آمینواسیدها اعمال یک ویژگی جدید بر پروتئین ایجاد بیماری می‌کنند مثل بیماری سلول داسی‌شکل که به‌علت جایگزینی یک اسید آمینه بدون اثر بر توانایی حمل O_2 هموگلوبین داسی‌شکل ایجاد می‌شود و برخلاف Hb[6] طبیعی در حالت فاقد O_2 گرد هم آمده با ایجاد رشته‌های چندواحدی شکل گلبول‌های قرمز را خراب می‌کنند.

جهش‌های همراه با بروز ژنی هتروکرونیک یا نابه‌جا

جهش‌هایی هستند که نواحی تنظیم‌کننده یک ژن را تغییر می‌دهند و موجب بروز نامناسب ژن در زمان یا مکانی غیرطبیعی می‌شوند. یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی، یعنی سرطان، غالباً به‌علت بروز غیرطبیعی ژن باعث افزایش تزاید سلول‌هایی که این ژن به‌طور طبیعی در آنها بروز نمی‌کند، می‌شود و ایجاد بدخیمی می‌کند. در مقایسه برخی جهش‌ها در عناصر تنظیم‌کننده Hb موجب

4. Kempsy
5. PMP– پروتئین ۲۲ میلین محیطی ۲۲
6. Hb– هموگلوبین

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

بروز مداوم ژن گلوبولین گاهاً در بالغین می‌شود در واقع فنوتیپی به وجود می‌آورد که «پایدار ماندن ارثی Hb جنینی» نامیده می‌شود.

خلاصه مطالب گفته شده

■ **اثرات جهش بر پروتئین**

الف) ساختاری

- جهش جورنام/خاموش ← پروتئین تغییر نمی‌کند.
- جهش غیرجورنام
  1. دگرمعنی ← رمزدهی اسید آمینه متفاوت
  2. بی‌معنی ← تولید کدون خاتمه
  3. تغییر چارچوب

ب) کارکردی

- جهش از دست دادن عملکرد
  1. کاهش عملکرد (Hypo Morph)
  2. از دست دادن فعالیت (Amorph)
- جهش به‌دست آوردن عملکرد
  1. افزایش بیان ژن
  2. کارکرد جدید

چگونگی ایجاد اختلال در تشکیل پروتئین طبیعی همراه با جهش‌ها

تغییرات در هریک از مراحل ایجاد پروتئین فعال از نظر زیستی به‌علت تغییرات ساختمانی و اختلالات اولیه است. مثلاً در هموگلوبینوپاتی‌ها که اختلالات در ۷ مرحله دیده می‌شوند (در توالی نوکلئوتیدی، RNA پیامبر، تاشدن غیرطبیعی پلی‌پپتید، شکل سه‌بعدی، لوکالیزه شدن و تجمع، عملکرد زیستی، تجزیه پروتئولیتیک) منجر به هموگلوبینوپاتی می‌شود.

در برخی موارد تشکیل پروتئین رسیده ممکن است وابسته به وقایع اصلاح‌کننده با واسطه پروتئین‌های دیگر یا وابسته به ارتباط با پروتئین‌های دیگر باشد.

هموگلوبین و بیماری‌های آن

هموگلوبینوپاتی در واقع اختلالات Hbهای انسانی است و شایع‌ترین بیماری‌های تک‌ژنی در جهان به شمار می‌آید.

ساختمان و عملکرد Hb

Hb، حامل O_2 در گلبول‌های قرمز خون مهره‌داران می‌باشد و حاوی چهار زیرواحد که آن هِم متشکل از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا (زنجیره پلی‌پپتیدی) و یک گروه صناعی هِم (رنگدانه حاوی آهن) است.

هموگلوبین‌های انسان و ژن‌های آنها: در ساختمان Hb، چهار زنجیره خمیده و با هم جفت شده‌اند تا یک تترامر کروی با وزن مولکلولی تقریباً ۶۴۵۰۰ را تشکیل دهند در مورد Hb طبیعی فرد مانع (HbA) به‌صورت $\alpha_2\beta_2$ نمایش می‌دهند. طول دو زنجیره تقریباً مساوی و زنجیره آلفاگلوبین ۱۴۱ اسید آمینه و بتاگلوبین ۱۴۶ آمینواسیددارند.

زنجیره‌ها از نظر توالی اسیدهای آمینه (ساختمان اول) و شکل سه‌بعدی ساختمان سوم، شباهت چشم‌گیری به یکدیگر دارند. با این‌که زنجیره‌های آلفا و بتاگلوبین توسط ژن‌هایی در جایگاه‌های مجزا کد می‌شوند، جهش نقطه‌ای فقط بر یکی از دو زنجیره اثر دارد نه هردوی آنها.

پنج نوع Hb طبیعی دیگر داریم که هریک از آنها ساختمان چهارواحدی سازگار با HbA[1] از نظر وجود دو زنجیره آلفا یا شبه‌آلفا و دو زنجیره غیرآلفا دارد. ژن‌های مربوط به زنجیره α و شبه‌آلفا روی کروموزوم ۱۶ و مربوط به β و شبه‌بتا روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند. روی هر نسخه از کروموزوم ۱۶، دو ژن یکسان آلفاگلوبین به نام α۲، α۱ وجود دارد. در داخل مجموعه ژنی بتاگلوبین همتایی نزدیکی بین ژن‌های مختلف وجود دارد مثلاً گلوبین بتا و دلتا فقط در ۱۰ تا از ۱۴۶ آمینواسیدشان متفاوت هستند.

انواع هموگلوبین‌های انسانی

1. $\alpha_2\gamma_2$ ← F ← Fetal
2. $\alpha_2\beta_2$ ← A ← مانع
3. $\alpha_2\delta_2$ ← A^2 ← مانع

زنجیره‌های هموگلوبین در مراحل مختلف

اوایل زندگی رویانی ← زتا شبیه آلفا عمل می‌کند.

اوایل زندگی رویانی ← اپسیلون شبیه بتا ← بعد گاما ← بعد از تولد بتا

عدم توازن در تولید زنجیره‌ها

تالاسمی

■ تالاسمی α

- β_4 ← HbH
- γ_4 ← HbB ← هموگلوبین بارتر
  - ♦ میل ترکیبی به O_2 زیاد است.
  - ♦ عدم آزاد کردن O_2

■ تالاسمی β

1. HbA: هموگلوبین طبیعی فرد

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

- ماژور = هموزیگوت = کم‌خونی کولیز
- مینور = هتروزیگوت

خصوصیات ساختمان گلوبین در ارتباط با هموگلوبینوپاتی

خصوصیات اصلی ساختمان گلوبین، در طی تکامل همچنان حفظ شده‌اند. بالاتر از همه ساختمان سوم پلی‌پپتید گلوبین حفظ شده که عملاً هفت یا هشت ناحیه مارپیچی دارند (بسته به نوع زنجیره). در تمام گلوبین‌های طبیعی فقط ۲ اسیدآمینه حفظ شده و جهش هریک باعث بیماری می‌شود.

جهشی که شکل گلوبین را تغییر می‌دهد، اسیدهای آمینه بسیار حفاظت شده را جایگزین می‌کند یا این‌که با جایگزینی یک اسید آمینه غیرطبیعی را از داخل مولکول به خارج می‌راند و عمل آب‌گریز را از بین می‌برد، حتماً نوعی هموگلوبینوپاتی ایجاد می‌کند. گلوبین همانند تمام پروتئین‌ها دارای «نواحی حساسی» است که امکان بروز جهش بدون تأثیر بر عملکرد وجود ندارد و نواحی «غیرحساسی» که تغییرات آنها راحت‌تر عمل می‌شود، است.

بروز تکاملی ژن‌های گلوبین و تغییر گلوبین

تغییر بروز ژن‌های گوناگون گلوبین در طی تکامل یا تغییر گلوبین نمونه کلاسیکی از تنظیم مرتب بروز ژن‌های تکاملی است. ژن‌های موجود در مجموعه‌های α و β، در جهت رونویسی یکسانی مرتب شده‌اند و ژن‌های هر مجموعه در ترتیب توالی یکسانی قرار دارند که طی تکامل به‌ترتیب بروز می‌کنند. تغییرات زمانی ساخت گلوبین، از نوع به نوع دیگر یا تغییرات در محل اصلی ساخت گلبول‌های قرمز همراه است به‌طوری‌که از هفته ۳ تا ۸ بارداری ساخت گلوبین رویانی در کیسه زرده رخ می‌دهد، اما حدود هفته ۵ بارداری، محل اصلی خون‌سازی از کیسه‌زرده به کبد تغییر می‌یابد. $(\alpha_2\beta_2)$HbF در جنین غالب و در بدو تولد ۷۰درصد کل Hb را شامل ولی در بالغین کمتر از ۱درصد کل Hb را شامل می‌شود. زنجیره‌های β، صرفاً در نزدیکی زمان تولد ساخت قابل توجه دارند، در اوایل بارداری هم قابل شناسایی‌اند. ساخت زنجیره دلتا پس از تولد هم ادامه می‌یابد. در ۲ ماهگی، تقریباً تمام Hb از نوع HbA (بالغ) است اما $(\alpha_2\beta_2)$HbA2 هرگز بیش از ۲درصد Hb فرد بالغ را تشکیل نمی‌دهد. تنظیم تولید زنجیره گلوبین، در درمان بیماران تالاسمی اهمیت دارد.

ناحیه کنترل ژنی بتاگلوبین

بروز ژن بتاگلوبین، صرفاً تا حدی توسط پیشبر و دو تقویت‌کننده در DNA بلافاصله مجاور آن کنترل می‌شود. کنترل بروز ژن در مجموعه بتاگلوبین توسط LCR[1] با دو مکانیسم صورت می‌گیرد. ۱) LCR با ایجاد قلمرو کروماتینی بازی باعث دسترسی عوامل رونویسی به عناصر تنظیم‌کننده در داخل مجموعه می‌شود. ۲) به‌عنوان فوق تقویت‌کننده رونویسی ژن‌ها در مجموعه عمل می‌کند.

اهمیت بالینی LCR، شامل ۳ دلیل می‌باشد:

۱. بیماران با حذف‌شدگی LCR قادر به بروز ژن‌های مجموعه بتاگلوبین نیستند.
۲. خرابی LCR احتمالاً برای ژن‌درمانی اختلالات مجموعه بتاگلوبین ضروری هستند.
۳. آگاهی از مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز تغییر ساخت نوع گلوبین امکان افزایش بروز ژن گاماگلوبین را در بتاتالاسمی‌هایی با اختلال شدید بروز بتاتالاسمی به وجود می‌آورد.

بنابراین افزایش بروز درمان مؤثری برای بتاتالاسمی‌ها خواهد بود چون HbF (a۲۲) حامل مؤثر، O۲ است. جهش‌های ژن بتاگلوبین، به احتمال بیشتری بیماری ایجاد می‌کنند، زیرا یک جهش منفرد، بر ۵۰درصد زنجیره‌های β، درحالی‌که ۲۵درصد زنجیره‌های را متأثر می‌سازد. جهش‌های بتاگلوبین قبل از تولد هیچ پیامد ندارد چون گاماگلوبین، گلوبین اصلی شبیه بتا قبل تولد است و HbF ۳/۴ کل Hb هنگام تولد را شامل می‌شود. ولی جهش‌های آلفاگلوبین موجب بیماری شدیدی در هر دو دوره زندگی جنینی و پس از تولد می‌شود چون زنجیره‌های تنها اجزا شبه‌آلفا در بین تمام Hbها ۶ هفته پس از بارداری است.

اختلالات ژنتیکی هموگلوبین

به ۳ گروه تقسیم می‌شود ۱) انواع ساختمانی ۲) تالاسمی‌ها ۳) دوام ارثی هموگلوبین جنینی

انواع ساختمانی هموگلوبین

تغییر پلی‌پپتید گلوبین بدون تأثیر بر سرعت ساخت آن ایجاد می‌شوند. بیشتر هموگلوبین‌های واریان در اثر جهش‌های نقطه‌ایی در یک از ژن‌های گلوبین ایجاد می‌شوند ولی عده کمی از آنها، حاصل مکانیسم‌های مولکولی پیچیده‌تری هستند. بیش از ۴۰۰ هموگلوبین غیرطبیعی توصیف شده است که حدود نصف آنها اهمیت بالینی دارند.

1. LCR: مسئول بروز مناسب و سطح بالای ژن‌ها در داخل مجموعه و مسئول زمان‌بندی تکامل صحیح بروز هریک از ژن‌ها است.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

بسته به فنوتیپ بالینی می‌توان به ۳ گروه تقسیم کرد:

۱. انواعی که موجب کم‌خونی همولیتیک می‌شوند که اکثراً تترامر هموگلوبین را ناپایدار می‌کنند. به هر حال دو تا از شناخته‌شده‌ترین انواع مرتبط با همولیز، گلوبین سلول داسی و HbC ناپایدار نیستند اما ایجاد ساختمان‌های سخت نامعمول پروتئین گلوبین جهش‌یافته می‌شوند.

۲. جهش‌یافته‌ها با تغییر قدرت حمل O_2 به‌علت افزایش یا کاهش میل O_2 با تشکیل متاهموگلوبین که شکلی از گلوبین ناتوان در اکسیژناسیون برگشت‌پذیر است.

۳. جهش‌هایی در رمزگردان که ایجاد تالاسمی می‌کند، زیرا مقدار پلی‌پپتید گلوبین را کاهش می‌دهند. اکثراً این جهش‌ها سرعت ساخت mRNA یا پروتئین را مختل می‌کنند.

کم‌خونی‌های همولیتیک

Hbهایی با خواص فیزیکی جدید

بیماری سلول داسی

هموگلوبین سلول داسی (HbS)، اولین Hb شناسایی شده است ناشی از جایگزینی تک‌نوکلئوتیدی است که کدون اسید آمینه شماره ۶ گلوبین را از اسید گلوتامیک به والین تغییر می‌دهد. هموزیگوت بودن این جهش، علت بیماری می‌باشد. اتوزوم مغلوب است که با تمایل RBC به تغییر شکل واضحاً داسی تحت شرایط O_2 کم مشخص می‌شود. هتروزیگوت‌ها، از نظر بالینی طبیعی‌اند، صفت سلول داسی را دارند، اما RBC آنها در فشار بسیار پایین O_2 در آزمایشگاه داسی می‌شوند. علاوه بر آن در خطر انفارکتوس طحال هستند، خصوصاً هنگام پرواز در ارتفاعات زیاد در هواپیما با کاهش فشار کابین. Ingram از آنجا که اختلال HbS محدود به زنجیره β است، فرمول Hb داسی را می‌توان به‌صورت $\alpha_2\beta_2$ یا دقیق‌تر $\alpha_2^A\beta_2^\delta$ نوشت. فرد هتروزیگوت، مخلوطی از دو نوع هموگلوبین A و S را دارد. قابلیت انحلال HbS حدود ۱/۵ هموگلوبین طبیعی است. اساس فیزیکی پدیده داسی شدن، نامحلول بودن نسبی دزوکسی هموگلوبین S می‌باشد به‌طوری‌که در غلظت کم O_2، HbS به شکل رشته یا پلیمرهای میله‌مانند تجمع، شکل RBC را داسی می‌کنند چون در عبور از مویرگ نمی‌توانند به‌صورت یک ردیف فشرده شود باعث انسداد جریان خون، ایسکمی موضعی می‌شوند.

هموگلوبین‌هایی با خواص جدید

هموگلوبین C

HbC دومین نوع Hb شناسایی شده است همانند HBS، به‌علت جایگزینی در محل ۶ زنجیره β است که لیزین به‌جای اسید گلوتامیک قرار گرفته است. به‌علت قابلیت انحلال کمتر از HbA، تمایل به بلوری شدن در RBC دارد که تغییر شکل‌پذیری آنها در مویرگ را کم می‌کند و باعث اختلال همولیتیک خفیف می‌شود.

افرادی که هریک ژنتیکی برای جهش‌های β^c و β^s هستند (بیماری Hbsc) ناشایع نیستند، اختلال همولیتیک آنها خفیف‌تر از کم‌خونی داسی‌شکل است و امکان دارد هیچ مشکل بالینی نداشته باشند، تا این‌که غیرمنتظره عارضه‌ای بر اثر انسداد عروق خصوصاً در شبکیه ایجاد شود.

هموگلوبین‌های ناپایدار

هموگلوبین هامر اسمیت: Hb ناپایدار، عموماً ناشی از جهش‌های نقطه‌ای هستند که موجب تغییر ماهیت تترامر Hb می‌شوند ولی ناپایداری کمتر از انواع نادری است که آن قدر گلوبین منومر را ناپایدار می‌کنند تا سبب بی‌تعادلی زنجیره تالاسمی می‌شوند. تترامرهای اصلاح شده نامحلول‌اند، رسوب کرده از کلوزیون‌هایی (اجسام هانیز) تشکیل می‌دهند که باعث صدمه به غشا RBC شده و همولیز می‌شوند. جایگزینی آمینواسید در این Hb در یکی از دو اسید آمینه حفظ شده در تمام گلوبین‌ها است. بنابراین جایگزینی با سرین که کوچک‌تر است. شکاف ایجاد کرده به هم اجازه می‌دهد از حفره‌اش خارج شود. Hb هامر اسمیت علاوه بر ناپایداری، میل ترکیبی کمی به O_2 دارد و موجب سیانوز می‌شود.

هموگلوبین هیل

حذف‌شدگی کوچک، به نام جفت شدن نادرست لغزیده توسط هموگلوبین گان هیل نشان داده می‌شود. آلل این Hb، حذف ۱۵ جفت بازی در ژن بتاگلوبین دارد. چارچوب خواندن گلوبین حفظ می‌شود اما پنج اسید آمینه از پلی‌پپتید برداشته می‌شود. زنجیره β جهش‌یافته، قادر به خم شدن است، اما تترامر هموگلوبین گان هیل ناپایدار می‌باشد و موجب همولیز می‌شود. حذف‌شدگی‌های کوچک اکثراً در توالی‌های تکراری مستقیم در DNA وجود دارند. در طرفین ناحیه ۱۵ جفت بازی حذف شده از Hb گان هیل، دو توالی تکراری تقریباً یکسان که محل آنها در کدون ۹۰ تا ۹۸ ژن بتاگلوبین است.

واریان با قدرت حمل اصلاح شده O_2

جهش‌هایی که توانایی O_2 را تغییر می‌دهند نشان می‌دهد جهش می‌تواند گروهی از اعمال یک پروتئین را که مربوط به یک قلمروست، مختل سازد ولی خواص دیگر مولکول را دست‌نخورده باقی بگذارد؛ مثلاً جهش‌های توضیح داده شده، اثر ناچیز یا هیچ بر پایداری Hb دارند.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مت‌هموگلوبین

اکسی هموگلوبین قابلیت اکسیژناسیون برگشت‌پذیر دارد، آهن هم آن، در مت احیا نشده (فرو) است. در مت‌هموگلوبین آهن هم که تمایل به اکسید شدن خودبه‌خود دارد به شکل فریک می‌باشد و قادر به اکسیژناسیون برگشت‌پذیر نیست. در صورت تجمع مقادیری از مت‌هموگلوبین در خون، سیانوز ایجاد می‌شود. آنزیم مت‌هموگلوبین ردوکتاز آهن هم را در حالت احیاشده نگه می‌دارد. در چنین گلوبین جهش‌یافته (α یا β)، جایگزینی‌هایی در حفره هم، به شیوه‌ای بر پیوند هم – گلوبین تأثیر می‌گذارد تا آهن را مقاوم به ردوکتاز کند. افراد هتروزیگوت برای این Hbهای جهش‌یافته سیانوزه شده، از سایر جهات بی‌علامت هستند.

هموگلوبین‌هایی با تغییر میل ترکیبی به اکسیژن

هموگلوبین‌های کمپسی و کانزاس

جهش‌هایی که میل ترکیبی به O_2 را تغییر می‌دهند اهمیت دارند، زیرا اهمیت تعامل زیرواحدها برای عملکرد طبیعی یک پروتئین چندواحدی مانند Hb را نشان می‌دهند.

حد فاصل $\alpha_1\beta_2$ در کل تکامل بسیار حفاظت شده است، زیرا در موارد تغییر شکل مولکول Hb از حالت اکسیژن‌دار (سست) به حالت فاقد اکسیژن (سفت) در معرض حرکت قابل توجه بین زنجیره‌ها قرار دارد، قابل پیش‌بینی است که جایگزینی در اسیدهای آمینه این حد فاصل، که نمونه آن، بتاگلوبین جهش‌یافته در Hb کمپس و کانزاس است، آثار مریضی جدی داشته باشد، زیرا جلوی حرکت مرتبط با O_2 بین زنجیره‌ها را می‌گیرد.

هموگلوبین تاک[1]

به‌علت درجشدگی کوچکی بین کدون‌های ۱۴۶ و ۱۴۷ زنجیره بتا، میل ترکیبی زیاد به اکسیژن دارد. این جهش با تغییر چارچوب، طول پپتید را عوض می‌کند. چون کدون ۱۴۶ آخرین کدون اسید آمینه پیش از کدون در بتاگلوبین است، اثر درجشدگی دو جفت باز، افزایش طول زنجیره β به اندازه ۱۱ اسید آمینه است که میل ترکیبی پروتئین به O_2 را افزایش می‌دهد.

واریان های هموگلوبین مرتبط با فنوتیپ‌های تالاسمی

هموگلوبین E: پلی‌پپتید غیرطبیعی بتا با کاهش ساخت mRNA

1. Tak

HbE، نوعی بتاگلوبین که تالاسمی ایجاد می‌کند، چون به میزان کم ساخته می‌شود. احتمالاً شایع‌ترین Hb دارای ساختمان غیرطبیعی در جهان است.

این آلل به چند علت ارزش توجه دارد؛ فراوانی آن، تعامل آللی آن با سایر بتاگلوبین‌های جهش‌یافته و اثر آن بر برش و چسباندن RNA[2]. اگرچه هموزیگوت‌های HbE بدون علامت و فقط دچار کم‌خونی خفیف هستند؛ افراد مرکب ژنتیکی با جهش HbE و آلل‌های مختلف بتاتالاسمی، فنوتیپ‌های غیرطبیعی دارند که عمدتاً توسط شدت آلل دیگر تعیین می‌شود. جهش HbE اگرچه در ناحیه رمزگردان واقع است، برش و چسباندن طبیعی mRNA گلوبین β^E را کاهش می‌دهد و ایجاد تالاسمی خفیف می‌کند.

هموگلوبین‌های لپور و ضدلپور: ژن‌های ادغامی[3]

برخی بیماران بتاتالاسمی متوسط تا شدید، یک زنجیره نامعمول غیر α دارند که متشکل از نیمه‌انتهایی آمینی یک زنجیره دلتای طبیعی ادغام شده در انتهای کربوکسیلی یک زنجیره β طبیعی است و با ایجاد زنجیره ادغامی δβ جدید به نام لپور می‌سازند.

Hb لپور بر اثر تبادل متقاطع هومولوگ اما غیرمساوی بین ژن‌های بسیار مشابه دلتاگلوبین و بتاگلوبین ایجاد می‌شود.

تبادل متقاطع بین کروماتیدها دو فراورده غیرطبیعی ایجاد می‌کند. یک ژن ادغامی حذف‌شده مانند Hb لپور و یک ژن ادغامی ضدلپور همراه با نوعی درجشدگی، که Hb میادا[4] است.

تالاسمی: عدم تعادل در ساخت زنجیره‌های گلوبین

تالاسمی‌ها شایع‌ترین اختلالات تک‌ژنی در انسان محسوب می‌شوند. در تالاسمی‌ها جهش‌ها ساخت یا پایداری زنجیره گلوبین α یا β را کاهش می‌دهند تا به‌ترتیب α تالاسمی یا β تالاسمی ایجاد شود. پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای این بیماری، عدم تعادلی در نسبت زنجیره‌های آلفا به بتا است. به‌علت غیاب زنجیره مکمل برای ایجاد تترامر، زنجیره‌های طبیعی مازاد نهایتاً در سلول رسوب کرده، به غشاها صدمه زده و باعث تخریب زودرس RBC می‌شود. به‌علاوه، نقص در ساخت Hb، نوعی کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی ایجاد می‌کند.

تالاسمی آلفا و بتا، شیوع زیادی در بسیاری از جمعیت‌ها دارند، هرچند تالاسمی آلفا شایع‌تر است. فراوانی تالاسمی

2. RNAspilicing
3. Fusion Genes
4. Miyada

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مربوط به حفاظت آن در حاملین نسبت به مالاریا، مشابه مزیت هتروزیگوت‌های حامل هموگلوبین داسی، مربوط می‌شود.

وجود هم زمان هر دو نوع آلل تالاسمی و نیز اختلالات ساختمانی Hb در یک فرد نامعلول نیست. در نتیجه کنش - واکنش‌های بالینی ممکن است بین آلل‌های مختلف یک ژن یا آلل‌های جهش‌یافته ژن‌های مختلف گلوبین رخ دهد.

آلفا تالاسمی

اختلالات ژنتیکی آلفاگلوبین، بر تشکیل هر دو نوع Hb جنینی و بالغ اثر گذاشته، در دوران جنینی و پس از تولد ایجاد بیماری می‌کند. در غیاب زنجیره‌های، زنجیره‌های مجموعه β گلوبین آزادند تا نوعی Hb چهارواحدی ایجاد کنند. **هموگلوبین بارت با ترکیب α_4 و هموگلوبین H تترامر β_4 است.** هیچ‌یک از آنها قادر به آزادسازی O_2 نیستند (حامل غیرمؤثر O_2). بنابراین شیرخواران با α تالاسمی شدید و با سطح بالا Hb بارت، از هیپوکسی شدید رنج می‌برد و با هیدروپس جنینی (تجمع شدید مایع) متولد می‌شود. در α تالاسمی خفیف‌تر، در رسوب تدریجی HbH در گلبول‌های قرمز، کم‌خونی ایجاد می‌شود. این حالت ایجاد انکلوزین در RBC بالغ کرده و با برداشت آن توسط طحال، باعث تخریب زودهنگام می‌شود.

حذف‌شدگی ژن‌های آلفاگلوبین

متداول‌ترین اشکال α تالاسمی، در نتیجه حذف‌شدگی است. چون نه تنها دو ژن یکسان آلفا روی هر کروموزوم ۱۶ وجود دارد، بلکه توالی‌های اینترونی اطراف دو ژن آلفا بسیار مشابهند. آرایش نواحی همتای پشت سر هم در داخل و اطراف ژن‌های α، امتداد نادرست به‌علت جفت شدن هومولوگ و نوترکیبی بعدی با قلمرو ژن α۱ روی یک کروموزوم و ناحیه ژن α۲ روی کروموزوم دیگر را تسهیل می‌کند. حذف‌شدگی‌ها یا تغییرات دیگر یک، دو، سه، یا چهار ژن موجب نوعی اختلال خونی نسبتاً شدید می‌شود.

علاوه بر جهش‌های α تالاسمی که موجب حذف ژن‌های می‌شوند، جهش‌هایی که صرفاً LCR مجموعه αگلوبین را حذف می‌کنند نیز باعث آلفاتالاسمی می‌شوند.

اشکال غیرحذفی آلفاتالاسمی

شیوع کمتری نسبت به ژنوتیپ‌های حذفی دارند. چهار جهش پایان‌دهنده زنجیره آلفا، شامل واریان ساختمانی **هموگلوبین همیشه بهار**[1] موجب تالاسمی می‌شوند. که ظاهراً به‌علت ناپایداری چشم‌گیر زنجیره جهش‌یافته است.

1. Constant Spring

بتاتالاسمی‌ها

خصوصیات مشترک زیادی با آلفاتالاسمی دارد. کاهش تولید زنجیره β موجب نوعی کم‌خونی هیپوکروم میکروسیتی می‌شود و عدم تعادل در ساخت گلوبین، منجر به رسوب مازاد زنجیره α و صدمه غشا RBC می‌شود. برخلاف آلفاگلوبین، زنجیره β فقط بعد تولد اهمیت دارد بنابراین تا چند ماه بعد تولد که β جایگزین σ گلوبین به‌عنوان زنجیره غیر σ نشده آشکار نمی‌شود، فقط ساخت HbA، کاهش می‌یابد.

زنجیر مازاد آلفا در پیش‌سازهای RBC در مغز استخوان رسوب کرده و باعث تخریب آنها می‌شود، این موضوع باعث خون‌سازی غیرمؤثر می‌شود. در چون ژن دلتا دست‌نخورده استتول HbA۲ ادامه می‌یابد. و در واقع افزایش سطح منحصر به تالاسمی است. سطح HbF به‌علت بقای انتخابی و احتمالاً افزایش تولید جمعیت کوچک RBC بالغ حاوی آن افزایش می‌یابد. برخلاف آلفا تالاسمی، بتاتالاسمی معمولاً ناشی از جایگزینی‌های جفت باز منفرد هستند تنوع جهش تالاسمی آنقدر زیاد است افراد حامل دو آلل بتاتالاسمی، به احتمال بیشتر، از نظر ژنتیکی مرکب‌اند نه هموزیگوت واقعی برای یک آلل. اکثر افراد با دو آلل βتالاسمی، دچار تالاسمی ماژور با کم‌خونی شدید و نیاز به اداره طبی تا پایان عمر مشخص می‌شود. در تالاسمی β^0، به سبب آلل‌های بتاتالاسمی، تولید بتاگلوبین ناچیز و هیچ HbA وجود ندارد. در تالاسمی β^+، مقداری HbA قابل شناسایی است.

در شیرخواران با تالاسمی هموزیگوت، کم‌خونی بعد کاهش HbF بعد تولد تظاهر می‌کند. RBC خون محیطی، هیپوکروم و با شکل و اندازه متغیرند. درمان تالاسمی، برپایه اصلاح کم‌خونی، جلوگیری از گسترش مغز استخوان با تزریق خون، کنترل تجمع آهن با تجویز داروی شلات‌کننده استوار است. پیوند مغز استخوان در صورت یافتن فرد با HLA سازگار نیز مؤثر است.

حاملین یک آلل تالاسمی، تالاسمی مینور دارند و واجد RBC هیپوکروم میکروسیتی‌اند، ممکن است کم‌خونی خفیف داشته باشند و امکان دارد به غلط کم‌خونی فقر آهن تشخیص داده شود. با الکتروفوز Hb، $HbA_2\uparrow$ آشکار می‌سازد.

بتاتالاسمی، تالاسمی‌های پیچیده[2] و پایدار ماندن موروثی هموگلوبین جنینی

تقریباً هر نوع جهشی که ساخت mRNA یا پروتئین را کاهش دهد، علتی برای β تالاسمی محسوب می‌شود. جهش‌های مجموعه βگلوبین به ۲ گروه با فنوتیپ‌های بالینی تقسیم می‌شود.

۱) اختلال تولید βگلوبین و ایجاد بتاتالاسمی ساده (در اکثر بیماران)

2. Complex

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۲) حذف‌شدگی‌های بزرگ که موجب تالاسمی‌های پیچیده می‌شود که در آنها ژن بتاگلوبین و نیز حداقل یکی از ژن‌های دیگر یا LCR در مجموعه βگلوبین برداشته شده موجب تالاسمی پیچیده می‌شود. برخی حذف‌شدگی‌ها ایجاد تالاسمی نمی‌کند. بلکه ایجاد پدیده ۱۱ پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی ۱۱ [پایداری بروز ژن گاماگلوبین در تمام طول عمر فرد بالغ] می‌کند.

اساس مولکولی بتاتالاسمی ساده که ناشی از انواع متفاوت متعددی از اختلالات مولکولی در ژن βگلوبین است.

تنها حذف شایع در ژن گولوبین حذف ۶۱۹ جفت بازی انتهای ۳ ژن در بیماران آسیای هندی است هموگلوبین لیپور واریان ساختاری گلوبین است که به‌علت کراسینگ اور نامساوی ایجاد شده و منجر به ۷ کیلوبازی در ژن می‌شود. اکثر جهش‌های بتاتالاسمی، فراوانی mRNA بتاگلوبین را کاهش می‌دهند و سه نوع هستند: جهش‌های ناحیه بیشبر[1]، جهش‌های پیرایش RNA (شایع‌ترین نوع)، جهش‌های کلاهک‌گذاری یا دم‌گذاری. RNA، جهش‌های بی‌معنی یا چارچوبی در ناحیه رمزگردان ژن در تعداد کمتری از مبتلایان که منجر به ساخت پلی‌پپتیدهای کوتاه و ناپایدار βگلوبین می‌شود. تعداد کمی از انواع ساختمانی Hb، پردازش mRNA بتاگلوبین را نیز مختل می‌کنند که نمونه آن HbE است.

سنتز ناقص mRNA در اکثر مبتلایان بتاتالاسمی با نقص سنتز μPNA دارای ناهنجاری‌هایی در برش و چسباندن RNA هستند و بیش از ۲۴ نقص از این نوع توصیف شده که به ۳ تقسیم می‌شوند:

گروه ۱، جهش‌های پیوستگاهی پیرایش[2]. شامل جهش‌هایی در پیوستگاه‌های پیرایش ۵´ دهنده و یا ۳´ پذیرنده در اینترون‌ها یا توالی‌های موافق احاطه‌کننده پیوستگاه‌ها است. ماهیت حیاتی نوکلئوتید محافظت شده GT در محل ۵´ دهنده اینترون و AG در محل ۳´ پذیرنده اینترون، با از دست رفتن کامل برش و چسباندن طبیعی ناشی از جهش‌هایی در این دی‌نوکلئوتیدهاست، آشکار می‌شود. غیرفعال شدن محل پذیرنده طبیعی، استفاده از سایر توالی‌های شبیه پذیرنده در نقاط دیگر بیش‌ساز RNA را برمی‌انگیزد. به این نقاط جایگزین «مکان‌های مخفی پیرایش» گویند. جایگزینی نوکلئوتید پنجم یا ششم توالی‌دهنده اینترون ۱، باعث اختلال اثربخشی واقعه طبیعی برش و چسباندن می‌شود، اما چون تا حدی طبیعی رخ می‌دهد، فنوتیپ‌ها همانند تالاسمی β^+ است.

گروه ۲، جهش‌های اینترون. جهش در داخل مکان مخفی پیرایش در اینترون ممکن است با افزایش شباهت یا یکسان کردن آن با مکان طبیعی پیدایش کاربرد آن را زیادتر کند، آنگاه امکان مخفی فعال شده، با مکان طبیعی رقابت می‌کند. پس فراوانی mRNA طبیعی را با کم کردن پیرایش از محل صحیح دست‌نخورده، کاهش می‌دهد. این جهش‌ها اغلب نفوذپذیرند یعنی فنوتیپ تالاسمی β^+ است چون تا حدی از مکان طبیعی استفاده می‌شود؛ بنابراین فنوتیپ تالاسمی به وجود می‌آید.

گروه ۳، جهش‌های اگزونی مؤثر بر پیدایش. جهش‌های بیماری‌زا در ناحیه رمزگردان عموماً با تغییر توالی اسید آمینه‌ای پروتئین درحالی‌که جهش‌های خارج ناحیه رمزگردان، با تغییر فراوانی mRNA اختصاصی، باعث بیماری می‌شوند. HbE، نشان می‌دهد هر دو شکل ممکن است ناشی از یک جهش منفرد باشند چون جهش‌های اگزونی قادرند مکان‌های مخفی برش و چسباندن را نیز فعال کنند. در تالاسمی β^+ خفیف، نقص قابل مقایسه در کدون ۲۴ یافت شده است اما این جهش، اسید آمینه کدشده را تغییر نمی‌دهد.

انواع mRNA بدون عملکرد

جهش با ایجاد کدون ایست زودرسی که ترجمه را زود خاتمه می‌دهد باعث می‌شود برخی از mRNAs فاقد عملکرد شوند و ساخت پلی‌پپتید کامل را هدایت نکنند (mRNA فاقد عملکرد). نمونه‌های آن دو جهش بتاتالاسمی در نزدیکی انتهای آمینی است. یکی ناتوانی در ترجمه، با جایگزینی تک‌نوکلئوتیدی است که جهش بی‌معنی ایجاد می‌کند. دیگری، جهش چارچوبی با حذف یک جفت باز در اوایل توالی رمزگردان است. چون در هر دو نوع جهش هیچ بتاگلوبینی ساخته نمی‌شود، تالاسمی β^- می‌شود. در مقابل، جهش‌های چارچوبی نزدیک انتها کربوکسیلی پروتئین، ترجمه طبیعی اعظم mRNA یا تولید زنجیره‌های دراز گلوبین مانند Hb تاک را مقدور ساخته و ایجاد واریانی از Hb نه تالاسمی می‌کند.

کدون‌های بی‌معنی، علاوه بر از بین بردن تولید پلی‌پپتید β گلوبین، اغلب باعث کاهش فراوانی mRNA جهش‌یافته می‌شوند به این پدیده «فروپاشی mRNA با واسطه جهش بی‌معنی» نامیده می‌شود که ظاهراً محدود به کدون‌های بی‌معنی واقع در فاصله بیش از ۵۰ جفت باز در جهت ۵´ از اگزون نهایی است: پیوستگاه اگزونی.

نقایص در کلاهک‌گذاری و دنباله‌گذاری mRNA بتاگلوبین

دو جهت βتالاسمی β^+، ماهیت حیاتی تغییرات بعد ترجمه انواع mRNA را مورد تأکید قرار می‌دهند: ممکن است جهش

1. Promotor
2. Splice Junctions

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

اضافه شدن کلاهک یعنی ۷- متیل گوانوزین، را مختل کند و RNA را در معرض تجزیه شدن قرار دهد یا پلی‌آدنیلاسیون mRNA باشد که بعد شکسته شدن آنزیمی آن رخ می‌دهد و پیام مربوط به مکان شکسته شدن AAUAAA در انتها ۳ اکثر mRNA یوکاریوتی یافت می‌شود. بیماری با جایگزینی اصلاح‌کننده توالی به AACCAAA، فقط درصد کمی mRNA بتاگلوبین پلی‌آدنیله در محل طبیعی تولید کرد.

اساس مولکولی تالاسمی‌های پیچیده و پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی

جهش‌های بزرگ که موجب تالاسمی پیچیده می‌شوند، ژن بتاگلوبین و نیز یک یا بیش از یک ژن دیگر یا LCR را از مجموعه بتاگلوبین برمی‌دارند، پس افراد، کاهش بروز βگلوبین و نیز یک یا بیش از یک زنجیره شبیه بتا نشان می‌دهند اینها را طبق ژن‌های حذف شده نامگذاری می‌کنند، یعنی تالاسمی Aβ یا γδβ.

حذف LCR بتاگلوبین، 100 تا 50 کیلوباز قبل مجموعه ژنی βگلوبین آغاز و به طرف انتها ۳ امتداد دارد. اگرچه در بعضی مثلِ حذف هیسپانیک[1]، همه یا برخی از ژن‌ها در جایگاه βگلوبین کاملاً دست‌نخورده باقی می‌مانند، مانع بروز مجموعه کامل می‌شود تا بتاتالاسمی εγδβ ایجاد شود (وابستگی کامل بروز ژن از مجموعه ژنی β گلوبین به LCR را نشان می‌دهند).

حذف‌شدگی که حداقل یکی از ژن‌های گاما دست‌نخورده باقی می‌ماند بسته به نوع حذف یکی از دو تظاهر بالینی را دارند: تالاسمی، δβ یا پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی[2]. هموزیگوت‌های یکی از این دو حالت، زنده می‌مانند چون ژن‌های گاما بعد تولد هنوز فعال‌اند. در نتیجه ساخت HbF بعد تولد در سطح بالا ادامه دارد و فقدان HbA را جبران می‌کند.

ماهیت خوش‌خیم بالینی در به‌علت تولید قابل توجه زنجیرهای ۵ است که منجر به تولید بیشتر در هتروزیگوت‌ها (۱۷ تا ۳۵درصد هموگلوبین) نسبت به هتروزیگوت‌های تالاسمی می‌شود. حذف‌های منجر به تالاسمی باحذف‌های منجر به هم‌پوشانی دارند و معلوم نیست چرا بیماران مبتلا به سطوح بالاتری از بیان ژن گاما دارند. احتمالاً برخی از حذف‌های نواحی تقویت‌کننده را به ژن‌های گاماگلوبین نزدیک‌تر می‌کنند. افراد مبتلا به HPFH غیرحذفی با جایگزین‌های جفت باز منفرد در ناحیه تنظیم‌کننده قبل از ژن‌های $^{A}\gamma$ یا $^{C}\gamma$، از نظر بالینی سالم‌اند، احتمالاً میل ترکیبی پروتئین‌های تنظیم‌کننده لازم برای سرکوب بروز ژن گاما پس از تولد را تغییر می‌دهند.

1. Hispanic
2. HPFH

پرسش‌های فصل ۹

۱- کدام‌یک از جملات زیر در مورد سندرم مارفان درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۲)

الف) در اثر نقص type II fibrillin ایجاد می‌شود.
ب) جهش در ژن FBN1 ایجاد می‌شود.
ج) از الگوی توارثی میتوکندریایی پیروی می‌کند.
د) از الگوی توارثی اتوزومی مغلوب پیروی می‌کند.

۲- کدام‌یک از اختلالات زیر موجب ابهام جنسی می‌شود؟ (دندان‌پزشکی اسفند ۹۲)

الف) Huntington
ب) Congenital Adrenal Hyperplasia
ج) Fragile X
د) CF

۳- کدام‌یک از استراتژی‌های غربالگری زیر برای تشخیص سندرم داون دارای میزان تشخیص بالاتری است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) NT + AFP, hCG + Age
ب) NT+PPAP A
ج) Age + AFP, UE3 +hCG
د) Age + AFP

۴- در مورد کروموزوم فیلادلفیا و لوسمی میلوئید مزمن (CML) کدام مورد زیر صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) نتیجه ثانویه حالت ترانسفورم‌کنندگی شده، در تشخیص دقیق بیماری استفاده می‌شود.
ب) در تمام سلول‌های مبتلایان یافت شده، منجر به سطوح تغییر یافته فعالیت انکوژنی می‌شود.
ج) این جابه‌جایی کروموزومی ۹، ۲۲ باعث یک پروتئین ادغامی شده و فعالیت ترانسفورم‌کنندگی سرطان را به همراه دارد.
د) این جابه‌جایی کروموزمی ۸، ۱۴ فعالیت ترانسفورم‌کنندگی به همراه دارد.

۵- فردی بدون سابقه بیماری در خانواده مبتلا به بیماری فیبروز کیستیک شده است. بررسی ژنتیک والدین او نشان میدهد که تنها مادر وی حامل این صفت است. علت بروز بیماری در او چیست؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) هوموپلاسمی
ب) uniparental disomy
ج) Genomic Imprinting
د) میتوکندریال

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۶- کدام‌یک از موارد زیر نشان‌دهنده بیمار مبتلا به موزائیسم نشانگان (سندرم) داون است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) ۴۷, XXY/۴۶XY,+۲۱
ب) ۴۷,XXY, +۲۱/۴۶,XX
ج) ۴۶,XX, +۲۱/۴۶,XX
د) ۴۷,XX,+۲۱/۴۶,XX

۷- در مورد سندرم داون کدام مورد صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) مرد و زن ناقل جابه‌جایی کروموزومی رابرت سونین خطر یکسانی برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
ب) مردان ناقل جابه‌جایی کروموزومی رابرت سونین خطر بیشتری از زنان با جابه‌جایی مشابه، برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
ج) زنان ناقل جابه‌جایی کروموزومی رابرت سونین خطر بیشتری از مردان با جابه‌جایی مشابه، برای داشتن فرزند مبتلا دارند.
د) سندرم داون یک اختلال کروموزومی است که در ایجاد آن ناقل بودن پدر و مادر نقشی ندارد.

۸- کدام‌یک از ویژگی‌های بیماری فنیل‌کتونوری (PKU) انتخاب آن را برای غربالگری ژنتیکی نوزادان ضروری می‌سازد؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) پیشگیری از عوارض بیماری ب) شدت نفوذ بیماری
ج) فراوانی زیاد ناقلین د) کاهش هتروزیگوتی

۹- اگر نوزاد متولد شده از حد نرمال بزرگ‌تر (ماکروزوم)، درای زبان بزرگ، فتق نافی و افت قندخون باشد به کدام‌یک از سندرم‌های زیر مشکوک می‌شوید؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) پرادر ویلی ب) راسل سیلور
ج) آنجلمن د) بکویت ویدمن

۱۰- کدام گزینه در مورد فرضیه دوضربه، درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) اختلال در لوکوس‌های مختلف چند ژن، در زمان جنینی است.
ب) در ارتباط با دو گروه انکوژن‌ها و تومور ساپرسورها در یک سلول است.
ج) وجود یک جهش زایشی در یک لوکوس تومور ساپرسور و یک جهش سوماتیکی غیرفعال‌کننده درآلل دیگر لازم است.
د) ایجاد دو جهش در یک ژن مانند هموگلوبین و ایجاد بیماری مانند تالاسمی است.

۱۱- کدام‌یک از ناقلین زیر در ژن‌درمانی به‌کار می‌رود و باعث ادغام[1] در ژنوم می‌شود؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) پلاسمید حاوی پروموتور CMV ب) کاسمید
ج) آدنوویروس د) لنتیویروس

۱۲- در خصوص ناهنجاری مادرزادی، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) آنومالی مینور، وقتی اطلاق می‌شود که فقط پذیرش اجتماعی فرد خدشه‌دار شود.
ب) ۶-۵٪ متولدین، حداقل یک آنومالی ماژور دارند.
ج) علت نیمی از سقط‌های سه ماه اول، کروموزومی است.
د) تمام علل ناهنجاری مادرزادی، با پیشرفت علم ژنتیک شناسایی شده‌اند.

۱۳- اگر ناهنجاری در ساختار اندام یا بافتی به‌واسطه عوامل بیرونی نظیر ایسکمی، عفونت ضربه ایجاد شود، کدام گزینه درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) malformation ب) deformation
ج) dysplasia د) disruption

۱۴- جهش‌های ژن RET در بیماری‌های زیر دیده می‌شود، به‌جز: (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) مولتیپل انوکرین نئوپلازی
ب) کانسر مدولری تیروئید
ج) هیرشپرونگ
د) آکندروپلازی

۱۵- برای افتراق بالینی تریزومی‌های شایع، کدام گزینه زیر صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) معاینه گوش ب) معاینه تونعضلات
ج) معاینه دور سر د) معاینه قلب

۱۶- با بهره‌برداری از کدام تکنیک مهندسی ژنتیک در بیماری دوشن می‌توان با ایجاد پرش اگزونی[2] علائم بیماری را کاهش داد؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) PCR
ب) RANi
ج) Naked DNA
د) Antisense oligonucleotide

۱۷- چندشکلی‌های کدام ژن، مهم‌ترین عامل خطر بروز دیررس بیماری آلزایمر است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) APOE ب) APP
ج) PSEN1 د) PSEN2

۱۸- در خصوص هموفیلی کدام‌یک از گزینه‌های زیر صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) در نوع شدید بیماری، میزان فعالیت فاکتور انعقادی حدود

1. Integration
2. Exon skipping

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۵-۱٪ است.
ب) شایع‌ترین نوع جهش در نوع A، یک inversion در ژن فاکتور ۸ است.
ج) هموفیلی نوع کریسمس شایع‌تر است.
د) وراثت بیماری در نوع B، اتوزومال مغلوب است.

۱۹- ژن BRCA1 را کدام گزینه توضیح می‌دهد و نتیجه جهش در این ژن کدام‌یک از سرطان‌های زیر است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) فاکتور رونویسی – سرطان پستان در موارد هموزیگوت
ب) Check point gene – سرطان تخمدان
ج) پروتئین ساختاری – سرطان پروستات
د) انکوژن – سرطان پستان

۲۰- یک جهش منفی غالب، جهشی است که: (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) در ژن مربوط به پروتئین رایج، رخ می‌دهد و در حالت هتروزیگوس ۵۰٪ از عملکرد خود را از دست می‌دهد.
ب) محصول پلی‌پپتیدی حاصل از ژن جهش‌یافته را، به لحاظ کمّی تا حد نصف کاهش می‌دهد.
ج) طی آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هتروزیگوس، عملکرد خود را از دست می‌دهد.
د) طی آن یک ژن جهش‌یافته در حالت هوموزیگوس، ۵۰٪ از عملکرد خود را از دست می‌دهد.

۲۱- الگوی وراثتی آکندروپلازی[1] و هایپوفسفاتمی[2] به‌ترتیب کدام است؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) مغلوب اتوزومی، مغلوب وابسته به X
ب) غالب اتوزومی، غالب وابسته به X
ج) غالب اتوزومی، مغلوب اتوزومی
د) مغلوب وابسته به X، غالب اتوزومی

۲۲- ابتلا به دیابت از عوارض کدام‌یک از بیماری‌های زیر می‌تواند باشد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) سندرم آتاکسی تلانژکتازی[3]
ب) سندرم آنجلمن[4]
ج) سندرم هیرشپرونگ[5]
د) سندرم باردت – بیدل[6]

1. Achondroplasia
2. Hypophospatemia
3. Ataxia telangiectasia syn
4. Angelmann syn
5. Hirschprong syn
6. Bardet- Biedel-syn

۲۳- کدام گزینه در مورد هموفیلی A درست است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) هموفیلی کلاسیک – اتوزومی مغلوب – جهش در ژن فاکتور VIII
ب) هموفیلی غیرکلاسیک – وابسته به X- جهش در ژن فاکتور IV
ج) هموفیلی غیرکلاسیک – اتوزومی غالب – جهش در ژن فاکتور IX
د) هموفیلی کلاسیک – وابسته به X- جهش در ژن فاکتور VIII

۲۴- ابتلا به دیابت از عوارض کدام‌یک از بیماری‌های زیر می‌تواند باشد؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) سندرم آتاکسی تلانژکتازی[7]
ب) سندرم آنجلمن[8]
ج) سندرم هیرشپرونگ[9]
د) سندرم باردت – بیدل[10]

۲۵- در ایجاد کدام‌یک از سندرم‌های زیر، خطای میوزی پدر سهم بیشتری دارد؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) تریزومی ۲۱ ب) ۴۷, XXY
ج) تریزومی ۱۳ د) ۴۵, X

۲۶- کدام گزینه در مورد هموفیلی A درست است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) هموفیلی کلاسیک – اتوزومی مغلوب – جهش در ژن فاکتور VIII
ب) هموفیلی غیرکلاسیک – وابسته به X – جهش در ژن فاکتور IV
ج) هموفیلی غیرکلاسیک – اتوزومی غالب – جهش در ژن فاکتور IX
د) هموفیلی کلاسیک – وابسته به X – جهش در ژن فاکتور VIII

۲۷- کدام‌یک از بیماری‌های ژنتیکی زیر حاصل Triple Repeat Expansion است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Huntington
ب) Neurofibromatosis
ج) Cystic fibrosis
د) Familial Hypercholesterolemia

۲۸- سازوکار (نوع) جهش مسئول در ایجاد تالاسمی $\delta\beta$ کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) An insertion
ب) Deletion
ج) A point mutation
د) Duplication

7. Ataxia telangiectasia syn
8. Angelmann syn
9. Hirschprong syn
10. Bardel-Biedel syn

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۲۹-نشانگرهای ناپایداری ریز ماهواره (میکروساتلایت) در کدام یک از موارد ذیل دیده می‌شود؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC)
ب) Multiple endocrine adenomatosis type 2
ج) Neurofibromatosis 1
د) Familial adenomatous polyposis

۳۰- کدام یک از بیماری‌های زیر می‌تواند بر اثر اختلال در Base Excision repair ایجاد شود؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Colorectal cancer
ب) Cystic fibrosis
ج) Breast cancer
د) Bloom syndrome

۳۱- کدام یک از سندرم‌های شکستگی کروموزومی، در خطر بدخیمی لنفوپرولیفراتیو هستند؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) آتاکسی تلانژکتازی
ب) کم‌خونی فانکونی
ج) اگزودرما پیگمنتوزا
د) سندرم بلوم

پاسخ‌نامه فصل ۹

	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲		■		
۳	■			
۴		■		
۵		■		
۶	■			
۷		■		
۸		■		
۹		■		
۱۰		■		
۱۱	■			
۱۲		■		
۱۳	■			
۱۴	■			
۱۵		■		
۱۶				
۱۷	■			
۱۸		■		
۱۹		■		
۲۰		■		
۲۱		■		
۲۲	■			
۲۳	■			
۲۴	■			
۲۵	■			
۲۶	■			
۲۷	■			
۲۸		■		
۲۹	■			
۳۰	■			
۳۱	■			

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۰ اساس مولکولی و بیوشیمیایی بیماری‌های ژنتیکی

تقسیم‌بندی پروتئین‌ها براساس نحوه بروز شامل دو گروه است:

۱. پروتئین‌های خدمتکار[1] عملاً در هر سلول موجودند و در حفظ ساختمان و عملکرد سلولی نقش بنیادی دارد.

۲. پروتئین‌های تخصصی[2] در یک نوع یا تعداد محدودی از انواع سلولی تولید شده، منجر به اعمال بی‌نظیری در منحصربه‌فرد شدن سلول‌هایی آنها را بروز می‌دهند، می‌شوند. این افتراق مطلق نیست. پروتئینی با نقش خدمتکاری با سطح بالا در تعداد کمی از بافت‌ها، باعث عمل تخصصی‌تر می‌شود. اکثر بافت‌ها در یوکاریوت‌های عالی‌تر مانند انسان، ۱۰۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ ژن را بروز می‌دهند. تا ۹۰درصد انواع mRNA موجود در یک بافت، در بسیاری از بافت‌های دیگر نیز وجود دارند و پروتئین‌های خدمتکار مشترکی را کد می‌کنند. ۱۰درصد باقی‌مانده، پروتئین‌های تخصصی بافت را کد می‌نمایند.

در درک نحوه ایجاد بیماری، شناخت بافتی که پروتئینی در آن و بافتی که در آن پروتئین در سطح بالا بروز می‌کند؛ مفید است. در رابطه بین محل بروز پروتئین و محل آسیب، جهش در یک پروتئین مختص بافت، نوعی بیماری محدود به بافت ایجاد می‌کند، هرچند ممکن است آثار ثانویه روی بافت‌های دیگر داشته باشد. گاهی این رابطه قابل پیش‌بینی نیست. برای مثال، جهش در پروتئین مختص بافت، ایجاد اختلالات بالینی در سلول‌ها به غیر از مکان بروز پروتئین کنند.

1. Housekeeping Proteins
2. Specialty Proteins

اگرچه پروتئین‌های خدمتکار در اکثر یا تمام بافت‌ها بروز می‌یابند، آثار بالینی جهش آنها، غالباً محدود به یک یا تعداد معدودی بافت است، اغلب همان بافت‌هایی که پروتئین در آنها فراوان و عمل اختصاص انجام می‌دهد.

رابطه بین ژنوتیپ و فنوتیپ در بیماری‌های ژنتیکی

سه نوع گوناگونی ژنتیکی منجر به تنوع فنوتیپ بالینی می‌شود: ناهمگنی آللی[3]، ناهمگنی جایگاه ژن[4]، یا اثر ژن‌های اصلاح‌کننده.

ناهمگنی آللی

وجود آلل‌های متعدد در یک جایگاه است که دلیل اکثر ناهمگونی ژنتیکی است. توجیه معمول اثر ناهمگن آللی بر فنوتیپ بالینی این است که آلل‌هایی با قابلیت ایجاد عملکرد باقی‌مانده بیشتر، با فنوتیپ خفیف‌تر همراهند (آلل فنیل‌آلانین هیدروکسیلاز)، در سایر موارد، آلل‌هایی که تا حدی عملکرد باقی‌مانده برای پروتئین ایجاد می‌کنند، با فنوتیپ نسبی از طیف بالینی کامل مرتبط با یک آلل خنثی همراه‌اند (برخی انواع ژن CFTR مرتبط با فقدان مادرزادی مجرای منی بر اما بدون تظاهرات دیگر CF شایع است).

توجیه دوم برای واریاسیون فونوتی وابسته به آلل این است، تنوع آللی نمایانگر کاهش عملکرد اختصاصی پروتئینی با بیشترین اختلال ناشی از جهش باشد. در این حالت برخی آلل‌ها، همراه با

3. Allelic Heterogeneity
4. Locus Heterogeneity

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

فنوتیپ‌های بالینی واضی مجزا همراهند. آلل‌های بتاگلوبین، باعث تغییر میل ترکیبی Hb به O2، پلی‌سیتمی یا سیانوز ایجاد می‌کنند. به‌علت تفاوت زیاد فنوتیپ‌های اختصاصی با فنوتیپ‌های مرتبط با کاهش شدید عملکرد آلل‌ها (تالاسمی در مورد زنجیره‌های گلوبینی)، از بالین بیمار هرگز آشکار نمی‌شود که این بیماری‌ها به‌علت جهش‌های مؤثر بر پروتئین یکسان است.

ناهمگنی جایگاه ژنی (لکوسی)

ارتباط بیش از یک جایگاه ژنی با یک حالت بالینی خاص است. هیپرفنیل آلانینمی با جهش در یکی از ۵ ژن ایجاد می‌شود.

ژن‌های اصلاح‌کننده

در بیماران CF هموزیگوت که برای شایع‌ترین جهش آن، بیماری ریوی متغیر است؛ عوامل محیطی یا اثر ژن‌های اصلاح‌کننده نسبت دارد. یک نمونه، بهتر شدن بیماری در هموزیگوت بتاتالاسمی که آلل آلفاتالاسمی را نیز به ارث برده‌اند، در اغلب موارد، این ژن‌ها، چندشکلی‌ها یا انواع خوش‌خیم نادری هستند که شدت بیماری ناشی از جهش‌های بیماری‌زا را در جایگاه دیگری تعدیل می‌کنند. نمونه بارز آن اثر اصلاح‌کننده آلل‌های ژن آپولیپو پروتئین E[1] بر سن شروع بیماری آلزایمر است.

نقایص آنزیمی: (به‌جز تعداد کمی RNA[2] کاتالیتیک دخیل در پردازش RNA).

اختلالات اسیدهای آمینه (آمینواسیدوپاتی‌ها)

هیپرفنیل آلانینمی‌ها: افزایش سطح خونی فنیل‌آلانین در اثر اختلالات، خصوصاً Pku[3]. تمام اختلالات ژنتیکی متابولیسم فنیل‌آلانین، به‌علت جهش ناشی از دست رفتن عملکرد در ژن کدکننده PAH[4] یا ژن‌های لازم برای ساخت یا مصرف مجدد کوفاکتور آن، BH4[5] هستند. در حالت اخیر، از بین رفتن عملکرد PAH، اختلالی ثانویه به جهش در یک ژن کدکننده یکی از اجزای مسیر بیوپترین است.

فنیل‌کتونوری: سه دسته خطا ذاتی متابولیسم است. اختلال اتوزوم مغلوب در کاتابولیسم فنیل‌آلانین، به‌علت جهش در ژن کدکننده PAH ایجاد می‌شود. هیپرفنیل‌آلانینمی، در اوایل کودکی به دستگاه عصبی مرکزی صدمه می‌زند و مانع عملکرد مناسب مغز می‌شود. درصد کمی در مسیرهای دیگر متابولیزه شده، باعث تولید مقادیر زیاد اسید فنیل پیرویک و متابولیت‌های فرعی می‌شود که از راه ادرار دفع می‌شود. با تغییرات رژیم غذایی و منع تجمع phe[6]، از آسیب عصبی جلوگیری می‌شود.

غربالگری نوزادان: درمان در صورت شروع در اوایل زندگی مؤثر است، این آزمون چند روز بعد تولد انجام می‌گیرد (با سنجش سطح خونی peh در قطره خون گرفته شده از پاشنه پای نوزاد). ولی ترجیحاً قبل از روز سوم انجام نمی‌شود چون در هفته اول عمر در صورت وجود Pku، سطح phe افزایش می‌یابد.

فنیل‌کتونوری واریان و هیپرفنیل‌آلانینمی غیرفنیل‌کتونوری

فنوتیپ‌هایی با شدت کمتر از Pku هستند. به‌علت جهش آنزیم PAH مقداری عملکرد باقی‌مانده دارند. در هیپرفنیل‌آلانینمی غیر Pku، افزایش متوسط phe کمتر به مغز صدمه می‌زند و افزایش کم، خوش‌خیم تلقی شده با غربالگری نوزادی نه علامت بالینی شناسایی می‌شوند. در افراد با Pku واریان، تحمل phe حدواسط Pku کلاسیک و هیپرفنیل‌آلانین غیر Pku است، نیاز به محدودیت درازمدت phe در رژیم غذایی دارند که کمتر از حد لازم برای مبتلایان به Pku کلاسیک است.

هیپرفنیل‌آلانینمی: ناهمگنی آللی و جایگاه ژنی نقایص مولکولی در PAH

در اکثر موارد، جهش‌های نادری هستند که فعالیت آنزیمی PAH را مختل می‌کنند، گرچه چندشکلی‌های شایع یا انواع خوش‌خیم کم شیوع‌تر نیز شناسایی شده‌اند. به‌علت ناهمگنی آللی در جایگاه ژنی PAH جهش‌یافته، اکثر مبتلایان به Pku در بیشتر جمعیت‌ها، مرکب ژنتیکی هستند. این یافته با مشاهدات آنزیمی و بالینی ناهمگنی فنوتیپی در نقایص PAH سازگار است. صفات تک‌ژن مانند Pku نیز ساده نیستند، امروز روشن شده است که متغیرهای زیستی شناسایی نشده دیگری مانند ژن‌های اصلاح‌کننده، سبب بی‌ثباتی فنوتیپی در Pku حتی در صورت یکسان بودن ژنوتیپی در جایگاه PAH می‌شوند.

شایع‌ترین جهش PAH، ظاهراً به‌طور مستقل روی چندین کروموزوم مختلف ایجاد شده است، زیرا روی چندین کروموزوم مختلف وجود دارد، زیرا روی چندین هاپلوتیپ مختلف یافت می‌شود.

نقایص متابولیسم تتراهیدروبیوپترین: در ۳-۱ درصد بیماران، آن PAH طبیعی است و هیپرفنیل‌آلانینمی، ناشی از نقص ژنتیکی در تشکیل یا بازچرخش کوفاکتور این آنزیم bH4 است. این

1. APOE
2. RNA - اسید ریبونوکلئیک
3. Pku - فنیل کتونوریا
4. PAH - فنیل آلنین هیدروکسیالز
5. BH 4 - تتراهیدروبیوپترین
6. Phe - فنیل آللنین

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کمبود اولین‌بار زمانی شناسایی شد که علی‌رغم تجویز موفقیت‌آمیز رژیم حاوی phe کم، مشکلات عصبی شدید در اوایل زندگی پیدا می‌کردند. این پیامد به‌علت نیاز آنزیم‌های تیروزین هیدروکسیلاز و تریپتوفان هیدروکسیلاز به کوفاکتور BH4 است. چون هر دوی هیدروکسیلازها برای ساخت ناقل‌های عصبی تک‌آمینی نظیر دوپا، نوراپی‌نفرین و سروتونین اهمیت دارند. بیماران با کمبود BH4، نقایص در یکی از مراحل ساخت آن GTp[1] یا در بازسازی آن نقص دارند. تشخیص این نقص مهم است چون درمان آن سیار متفاوت از کلاسیک است.

هدف درمان تجویز فراورده‌های دو آنزیم هیدروکسیلاز یعنی L–دوپا و 5–هیدروکسی تریپتوفان است. همانند Pku کلاسیک، اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد.

Pku مادری: خانم‌های مبتلا به Pku که تصمیم به باردار شدن دارند، باید قبل بارداری، رژیم حاوی phe کم شروع کنند. همان‌طور که انتظار می‌رود، طبق قانون مندل فرزندان زنان مبتلا هتروزیگوت هستند و عقب‌ماندگی کودکان آنها به‌علت اثر بسیار تراتوژن سطح افزایش یافته phe در گردش خون مادر است.

نقایص متابولیسم پورین‌ها

سندرم لش – نیهان نمونه خوب رابطه ژنوتیپ – فنوتیپ به‌علت ناهمگنی آللی، از جهش‌هایی در جایگاه HPRT کدکننده آنزیم وابسته به x هیپوگزانتین گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز (Hprt) به‌دست می‌آید.

بیماران فاقد فعالیت باقی‌مانده، فنوتیپ قابل توجه به نام سندرم لش – پنهان دارند با کره آتتوز (اختلال حرکتی)، اسپاسم عضلات درجات گوناگون عقب‌ماندگی ذهنی، تولید مفرط اسید اوریک که باعث نقرس و سنگ کلیه می‌شود و از همه بارزتر خودآزاری[2] مشخص می‌شود. اختلالات عصبی به‌علت تغییراتی در سطح پورین‌ها، که ناقل‌های عصبی احتمالی هستند ایجاد می‌شود.

برخی افراد با جهش‌هایی در ژن HPRT، فقط بخشی از فنوتیپ سندرم لش – پنهان یعنی هیپراوریسمی همراه با نقرس را بروز می‌دهند، برخلاف مبتلایان، این افراد حامل آلل‌های مرتبط با سطح فعالیت HPrt در محدوده‌ای از ۳۰–۱ درصد طبیعی هستند.

بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی

نقایص ژنتیکی هیدرولازها موجب تجمع سوبستراها در داخل لیزوزوم می‌شود که منجر به اختلال عملکرد سلولی و نهایتاً مرگ می‌شود. تجمع تدریجی سوبستراهای آنها در داخل لیزوزوم، مسئول یکی از خصوصیات بالینی مشترک این بیماری‌ها است: از نظر بالینی به‌صورت افزایش توده بافت‌ها و اعضا درگیر تظاهر می‌کند و وقتی مغز گرفتار باشد به‌صورت دژنرسانس عصبی است. بیش از ۴۸ نقص هیدرولاز لیزئرومی یا نقص غشایی لیزوزومی توصیف شده که تقریباً همگی توارث اتوزوم مغلوب دارند.

بیماری تی – ساکس بیماری ناهمگن ذخیره‌ای لیزوزومی به نام GM2 گانگلیوزیدها است که به‌علت ناتوانی در تجزیه نوعی اسفنگولیپید ایجاد می‌شوند. نقص بیوشیمیایی، کمبود قابل توجه هگزوز آمینیداز است.

اثر بالینی تقریباً فقط روی مغز، محل اصلی ساخت GM2 گانگلیوزید است. hexA[3] فعال، فراورده سه ژن است. زیرواحدهای، بتای آنزیمی و یک پروتئین فعال‌کننده که باید با سوبسترا و آنزیم مرتبط شود تا آنزیم بتواند واحد $NA_{\beta}GA$ را از گانگلیوزید جدا کند، کد می‌کنند.

تظاهرات بالینی نقایص این سه ژن، غیرقابل افتراق اما با بررسی آنزیمی قابل متمایزند. اکثر آلل‌های تای – ساکس باعث کمبود شدید mRNA زیرواحد آلفا و فعالیت hexA می‌شود. نقایص ژن HExB یا ژن کدکننده پروتئین فعال‌کننده، فعالیت hexA و نیز hexB را مختل می‌کنند تا به‌ترتیب بیماری سندهوف[4] و کمبود پروتئین فعال‌کننده ایجاد شوند.

در سیر بالینی تای – ساکس، شیرخواران مبتلا تا ۶–۳ ماهگی سالم به نظر می‌رسند، اما بعد تدریجاً زوال عصبی پیشرونده پیدا می‌کنند تا سن در ۴–۲ سالگی از بین می‌روند. آثار مرگ نورون‌ها به شکل لکه‌های قرمز آلبالویی در شبکیه چشم، فووای مرکزی قرمز بارز احاطه شده با ماکولای کمرنگ مشاهده می‌شود. در تظاهر دیررس بیماری، مقادیر کم از آنزیم واجد عملکرد باقی‌مانده وجود دارد و فعالیت باقی‌مانده آنزیم نه چندان دقیق با سن شروع علائم ارتباط دارد. در شکل مزمن ممکن است حتی در بزرگسالی تظاهر کند. تظاهرات شامل اختلال عملکرد نورون حرکتی تحتانی و آتاکسی به‌علت دژنرسانس نخاعی – مخچه‌ای هستند، برخلاف بیماری شیرخوارگی، بینایی و هوش معمولاً طبیعی می‌ماند، هرچند در یک‌سوم بیماران جنون ایجاد می‌شود.

آلل‌های کمبود کاذب هگزوز آمینیداز A. دو آلل کمبود کاذب AEX شناخته شده‌اند که از نظر بالینی خوش‌خیم‌اند. افراد شناخته شده در تست غربالگری به‌عنوان واجدین نقص کاذب، کامپاندهای ژنتیک هستند که دارای یک آلل‌نقص کاذب روی کروموزوم و یک جهش تای – ساکس شایع روی کروموزوم

1. GTp - گوانوزین تری‌فسفات
2. Self Mutilation
3. hexA: A - هگزوز آمینیداز 146
4. Sandhoff

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

دیگر هستند. این افراد سطح پایین از فعالیت hexA دارند که هنوز برای جلوگیری از تجمع سوبسترا کافی است. اهمیت کمبود کاذب آلل‌های hexA به دو دلیل است: ۱) این آلل‌ها تشخیص قبل تولد را مشکل می‌کنند؛ چون یک جنین با نقص کاذب ممکن است اشتباهاً به‌عنوان ناقص تشخیص داده شود. ۲) این آلل‌ها نشان می‌دهد که برنامه‌های غربالگری برای سایر بیماری‌های ژنتیکی باید مشخص کنند که آلل‌های قابل مقایسه‌ای احتمالاً در جایگاه‌های دیگر وجود دارند که تعیین صحیح خصوصیات افراد در آزمون‌های تشخیص را مخدوش کنند.

موکوپلی‌ساکاریدوزها

موکوپلی‌ساکاریدها یا گلیکوز آمینو گلیکان‌ها زنجیره‌های پلی‌کاریدی هستند که توسط سلول‌های بافت هم‌بند سنتز شده و از واحدهای تکرارشونده دی‌ساکارید بلند تشکیل شده‌اند. ماهیت دو مولکول قند مشخص‌کننده هر خاص هستند. تجزیه این ماکرومولکول‌ها در لیزوزوم‌های رخ داده و نیازمند برداشت مرحله به مرحله واحدهای مونوساکاریدی است؛ بنابراین برای تجزیه هریک از این ماکرو مولکول‌ها مجموعه‌ایی از آنزیم‌ها مورد نیاز است و یک آنزیم منفرد در کاتابولیسم چند نقش دارد. موکوپلی‌ساکاریدوزها گروه ناهمگنی از بیماری‌های ذخیره‌ای هستند که به‌علت کمبود یکی از آنزیم‌های لازم برای تجزیه موکوپلی‌ساکاریدها منجر به تجمع آنها در لیزوزوم می‌شوند. با آزمایش‌های غربالگری، GAGهای[1] تجزیه نشده در ادرار قابل شناسایی است. سندرم هورلر (وابسته به x مغلوب) و سندرم هانتر (اتوزوم مغلوب) که شدیدتر است، دو موکوپلی‌ساکاریدوزی است که اولین‌بار شناخته شده‌اند. هریک را به‌علت چهره افراد گارگولیسم نامیدند، کودکان مبتلا همراه با عقب‌ماندگی ذهنی، اختلالات اسکلتی و قد کوتاه هستند.

سندرم هورلر، به‌علت کمبود شدید α-L ایوروینداز است. سندرم‌های شای و هورلر آللی یکدیگر هستند اما ظاهراً جهش α L ایوروینداز با فعالیت باقی‌مانده بیشتری در (شیی) همراه است. سندرم هورلر —شای فنوتیپ حدواسط از خود نشان می‌دهد. تفاوت طرح توارث سندرم هولر اتوزوم و هانتر وابسته به x نشان داد که اینها ناشی از جهش‌هایی در ژن‌های مختلف هستند. ولی پروتئین متأثر در هر دو یکسان است.

سندرم سن فیلیپو[2]، موکوپلی‌ساکاریدوز دیگر با ناهمگنی شدید جایگاه ژنی در زمینه یک فنوتیپ بالینی نسبتاً همگن است از خصوصیات بالینی آنها، اختلالات هوشی و رفتاری قبل تغییرات بدنی که (معمولاً خفیفند)؛ است. چهار نقص آنزیمی می‌تواند این سندرم را ایجاد کند.

1. GAG - گلیکوزآمینوگلیکان
2. Sanfilipo

تحلیل مکملی بیماری‌های ژنتیکی انسان

آزمایش‌های مکملی، برای پی بردن به این است که آیا دو فرد مبتلا به آنچه ظاهراً اختلالی یکسان به نظر می‌رسد، نقایص در ژن یکسان دارند؟ اگر در تست مکملی، هر دو فنوتیپ اصلاح شود، نتیجه می‌گیریم این دو نقص ژنتیکی مکمل یکدیگر هستند، ژن‌های درگیر متفاوت هستند و مکملی بین‌ژنی رخ داده است. مزیت این تست‌ها این است که نیاز به آگاهی از پروتئین‌ها و ژن‌های درگیر ندارند. فقط توانایی بررسی سلول‌ها از نظر اصلاح یک فنوتیپ جهش‌یافته لازم است: برای بیماری ذخیره‌ای موکوپلی‌ساکاریدها، کاهش تجمع آنها و بررسی مکملی، بررسی اساس ژنتیکی بسیاری از بیماری‌های ژنتیکی به‌کار رفته است.

حالت مکملی داخل ژنی، پروتئین‌های درگیر مولتی‌مر همگن‌اند، تعامل زیرواحد جهش‌یافته از یک آلل، با زیرواحد جهش‌یافته از آلل دیگر عملکرد مولتی‌مر را بهبود می‌بخشد.

بیماری سلول I

در این بیماری اسید هیدرولازهای موجود در لیزوزوم، مازاد در مایعات بدن یافت می‌شوند، درحالی که سطوح سلولی شدیداً کاهش یافته است. این به‌علت ثانویه عدم تغییر بعد ترجمه هیدرولازها است. در این بیماری نقص آنزیم حمل‌کننده گروه فسفات به واحدهای مانوز (در سطح گلیکوپروتئین هیدرولاز، برای شناسایی با سلول و غشا لیزوزوم) وجود دارد. محدوده‌ای از فنوتیپ آنها، خصوصیات چهره، تغییرات اسکلتی، عقب‌ماندگی شدید رشد و عقب‌ماندگی ذهنی، عمر کودکان مبتلا ۵ تا ۷ سال است.

جهش‌هایی که اتصال یا متابولیسم کوفاکتورها را مختل می‌کنند

هوموسیستینوری به‌علت کمبود سیستاتیونین سنتتاز

یک بیماری اتوزوم مغلوب است، فنوتیپ بالینی، اتوزوم مغلوب با خصوصیات جابه‌جایی عدس چشم، عقب‌ماندگی ذهنی، استئوپوروز[3]، بلند شدن استخوان‌ها و ترومبوآمبولی وریدی و شریانی است. اولین بیماری ژنتیکی بود که به درمان ویتامین پاسخ داد، با تجویز مقادیر زیاد پیریدوکسین که پیش‌ساز پیریدوکسال فسفات اکوفاکتور آنزیم بود، بیماری بالینی کاهش یافت.

اختلالات متعدد حمل یا متابولیسم ویتامین B_{12}، باعث کاهش در دسترس بودن متیل کوبالامین و به‌طور ثانویه فعالیت میتونین سنتتاز را مختل می‌کنند. تظاهر بالینی ناهنجاری‌ها متغیر و شامل: کم‌خونی مگالوبلاستیک، تأخیر تکاملی و نارسایی در رشد است.

3. پوکی استخوان

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کمبود آلفایک – آنتی‌تریپسین که مهارکننده پروتئاز است به‌صورت اتوزوم مغلوب موجب بیماری انسدادی مزمن ریه و سیروز کبدی می‌شود. ژن α_1–AT[1] با تنوع ژنتیکی چشم‌گیر روی کروموزوم ۱۴ قرار داشته و عمدتاً در کبد بروز و به پلاسما ترشح می‌شود. باعث مهار طیف وسیع از پروتئازها شده ولی نقص فیزیولوژیکی اصلی آن اتصال به الاستاز خصوصاً رهاشده از نوتروفیل در دستگاه تنفسی تحتانی است. α–آنتی‌تریپسین بیش از ۷۵ واریان ژنتیکی دارد ولی حدود دوجین از این آلل‌ها منجر به افزایش ریسک بیماری ریوی یا کبدی می‌شوند و فقط آلل Z نسبتاً شایع است. آلل z شایع بیماری ریوی ناشی از کاهش سطح پلاسمایی α_1–AT است که تعادل الاستاز و α_1–AT را تغییر و باعث تجزیه پیشرونده الاستین دیواره‌های آلوئولی می‌شود و با سیگار کشیدن پیشرفت آمفیزم تسریع می‌یابد[2]. α–آنتی‌تریپسین Z تمایل به تجمع در شبکه آندوپلاسمیک خشن سلول‌های کبدی دارد، درحالی‌که α–آنتی‌تریپسین نرمال به سرعت از کبد ترشح می‌شود غلظت پلاسمایی α–آنتی‌تریپسین Z/Z، فقط ۱۵درصد نرمال است. اساس مولکولی یا تجمع یا نامحلول بودن این پروتئین مشخص نیست.

هیپرکلسترومی خانوادگی جزء گروه هیپرلیپوپروتئینمی تیپ ۲ فامیلی است و با افزایش سطح کروسترول پلاسما که توسط LDL مشخص می‌شود. LDL پروتئین انتقالی اصلی کلسترول است. این بیماری اختلال ناشی از جهش‌هایی در ژن ساختمانی کدکننده گیرنده LDL (که پروتئین سطح سلولی مسئول تحویل LDL به داخل سلول است) است.

هم هتروزیگوت و هم هموزیگوت‌ها دچار بیماری قلبی زودهنگام، در نتیجه آتروم‌ها (رسوبات کلسترول مشتق از LDL در شرایین کرونری)، گزانتوم‌ها (رسوب کلسترول در پوست و تاندون) و حلقه قرنیه (رسوب کلسترول در اطراف محیط قرنیه)، دچار بیماری قلبی زودهنگام می‌شوند. این بیماری اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. حالت هتروزیگوت یکی از شایع‌ترین اختلالات تک‌ژنی انسان است. حالت هموزیگوت بیماری بالینی حائز اهمیت در کودکی است و تعداد اندکی بعد دهه سوم عمر زنده می‌مانند.

سلول‌های طبیعی، کلسترول را از طریق ساخت جدید یا برداشت کلسترول برون‌زاد متصل به LDL تأمین می‌کنند. برداشت کلسترول توسط گیرنده انجام می‌شود. این گیرنده آپوپروتئین B–۱۰۰ را در شناسایی می‌کند. گیرنده‌های LDL در نواحی فرورفته مفروش از کلاترین جای دارند و بعد اتصال به گیرنده وارد لیزوزوم‌هایی می‌شوند که LDL برای رهاسازی کلسترول هیدرولیز می‌کنند، افزایش کلسترول ساخت گیرنده را کاهش می‌دهد.

گیرنده LDL دارای پنج قلمرو ساختاری متمایز است. بیش از ۴۰۰ جهش متفاوت در این ژن گیرنده LDL شناسایی شده است که در سرتاسر توالی توزیع شده است. ۱۶درصد از جهش‌ها بازآرایی‌های ساختاری بزرگ هستند ولی در بیشتر جمعیت‌ها این نوع جهش مسئول فقط ۲ تا ۱۰درصد از آلل‌ها گیرنده است. بقیه آلل‌ها جایگزینی‌های تک‌نوکلئوتیدی، درج‌شدگی‌ها یا حذف‌های کوچک هستند.

گروه‌های مختلف جهش در گیرنده‌های لیپوپروتئین کم‌تراکم

بنابراین جهش‌های ژن گیرنده LDL را براساس اختلال کدام مرحله از مسیر سلول طبیعی گیرنده به ۵ رده تقسیم می‌کنند:

- **جهش‌های دسته ۱**، شایع‌ترین نوع جهش است که آلل‌های خنثی از ساخت هر گونه گیرنده قابل شناسایی جلوگیری می‌کنند، بعضی به‌علت حذف‌شدگی است و یا نقص در تشکیل یا پایداری پلی‌پپتید بعد تولید مقادیر طبیعی mRNA گیرنده LDL است.
- **دسته ۲** یا دچار کمبود انتقال به گلژی شده و در شبکه آندوپلاسمی تجمع می‌یابند.
- **دسته ۳**، در آن گیرنده‌ها به سطح سلول می‌رسند ولی به LDL متصل نمی‌شوند.
- **دسته ۴**، اختلال جایگیری گیرنده در گوده پوشش‌دار و نبردن LDL متصل به داخل.
- **دسته ۵**، آلل‌های معیوب از نظر باز چرخش گیرنده، نیاز به جدا شدن گیرنده و LDL متصل در آندوزوم دارد. جهش‌های این دسته، به‌صورت حذف قطعات آن و جایگزینی‌های بدمعنی، جلو رها شدن لیگاند را می‌گیرند.

نقایص انتقال غشایی

فیبروزکیستیک

این پروتئین شامل دو دومن داخل غشایی (TM) متصل‌کننده آن به غشای سلولی، دو تاخوردگی متصل‌شونده به نوکلئوتید (NBF) که به ATP متصل می‌شوند و یک دومن تنظیمی (R) که به‌وسیله پروتئین کیناز A فسفریله می‌شود، است.

نقشه اول پروتئین CFTR این است که به‌عنوان یک کانال کلرید عمل می‌کند. فعال‌سازی دومن تنظیم‌گر توسط فسفریلاسیون، پس از اتصال ATP به دومن NBF موجب بازشدن کانال تنظیم‌کننده کلرید در سمت خارج شده و با بستن کانال سدیم اپی‌تلیالی یک اثر منفی بر جذب سدیم داخل سلولی اعمال می‌کند. تأثیر کلی آن

1. یک – آنتی تریپسین.
2. Complementation Analysis

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کاهش سطح کلرید سدیم داخل سلولی است که کیفیت ترشحات موکوس سلولی را بهبود می‌بخشد.

شایع‌ترین اختلال کشنده ژنتیکی اتوزوم مغلوب در کودکان سفیدپوست است. اعضا اصلی گرفتار بیماری، ریه‌ها و پانکراس برون‌ریز هستند، از خصوصیات تشخیص مهم، افزایش غلظت Na^+ و Cl^- عرق است. در نتیجه ترشحات ضخیم و عفونت‌های راجعه، بیماری انسدادی مزمن ریه و با کمبود آنزیم‌های پانکراس، جلوگیری از هضم طبیعی ایجاد می‌شود. مرگ بر اثر نارسایی ریه و عفونت عارض می‌شود. بیماران دارای کفایت پانکراسی، نسبت به اکثریت بیماران با بی‌کفایتی پانکراس، عملکرد ریوی بهتر و پیش‌آگهی کلی مطلوب‌تر نشان می‌دهند.

فنوتیپ‌های متعدد دیگر در CF: انسداد دستگاه گوارش تحتانی پس از تولد در ۲۰-۱۰ درصد نوزادان مبتلا، دستگاه تناسلی نیز درگیر می‌شود به‌طوری‌که خانم‌های مبتلا تا حدی کاهش باروری و بیش از ۹۵ درصد مردان به‌علت فقدان مجرا دفران نابارورند برخی دچار پانکراتیت مزمن با علت نامعلوم‌اند.

پلی‌پپتید کدشده به‌وسیله ژن CF، را پروتئین CFTR (تنظیم‌کننده هدایت ورای غشایی CF) می‌نامند.

کانال کلریدی CFTR، با ۵ قلمرو مشخص می‌شود که اهمیت آنها از آنجا مشخص می‌شود که فرم‌های جهش‌یافته هرکدام از آنها باعث می‌شود.

نقایص پاتوفیزیولوژیک در CF برای غدد عرق واضح نشان داده شده است به‌طوری‌که یون کلرید در مجاری غدد عرق نمی‌تواند به خارج مجرا و از طریق سلول‌های مجرا به گردش خون جریان یابد. پس شیب الکتروشیمیایی برای ورود طبیعی Na^+ به داخل غشا رأسی وجود ندارد یا کاهش یافته و موجب افزایش ثانویه در غلظت Na^+ مجاری عرق می‌شود.

ژنتیک CF اولین جهش و شایع‌ترین جهش شناسایی شده، حذف‌شدگی یک phe در محل ۵۰۸ در اولین تاخوردگی متصل‌شونده به ATp در سفیدپوستان است. همه نوع جهش شناسایی شده، اما عمده‌ترین گروه، جایگزینی بدمعنی است. جهش‌های رده I، نقص در تولید پروتئین دارند، با کدون‌های ایست زودهنگام یا جهش‌هایی با RNA ناپایدار، به وجود می‌آیند. جهش‌های رده II، پردازش معیوب پروتئین به‌علت خم شدن نادرست پروتئین هستند. رده III، با از بین بردن انسجام تنظیم پروتئین و در رده IV، هدایت کلری را معیوب نشان می‌دهند. در همبستگی ژنوتیپی - فنوتیپی در CF، ژنوتیپ CFTR، پیش‌بینی‌کننده خوبی برای عملکرد پانکراس برون‌ریز است ولی ارتباط کلی ضعیفی با فنوتیپ ریوی دارند.

از شناسایی آلل ΔF508 همراه با بررسی‌ها پلوتیپی، برای پیش‌بینی وضعیت اعضا خانواده از نظر ۱) تأیید حالت بیماری (مثلاً در یک نوزاد یا خواهر برادری با تظاهر مبهم، ۲) شناسایی حاملین ۳) تشخیص قبل از تولد استفاده کرد.

برای جنین‌هایی با احتمال ابتلا ۱ به ۴، بررسی DNA در ۱۰-۸ هفتگی همراه بافت به‌دست آمده به روش نمونه‌برداری پرزهای کوریونی برای تشخیص قبل تولد روش انتخابی است. شیوه‌های بیوشیمیایی بر پایه اندازه‌گیری آنزیم‌های روده‌ای در مایع آمینوتیک نیز تا حدی از صحت قابل قبولی برخوردارند.

در حال حاضر درمان CF، در جهت کنترل عفونت‌های ریوی و بهبود تغذیه است. ممکن است با انتقال ژن امکان‌پذیر باشد (شکل ۱-۱۰).

اختلالات پروتئین‌های ساختمانی

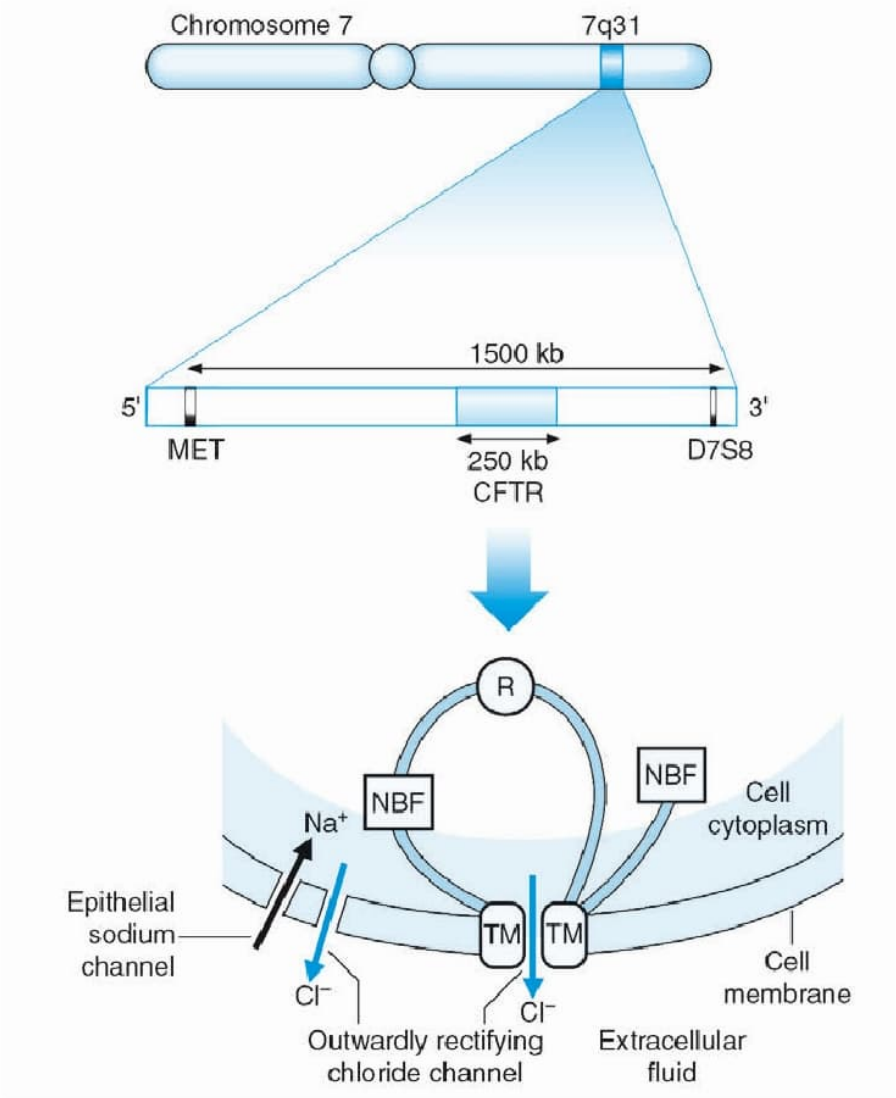
دیستروفی عضلانی دوشن و بکر

DMD[1]، اختلال وابسته به x، نسبتاً شایع و همراه با پیامدهای وخیم بالینی است. فنوتیپ بالینی، پسران مبتلا تا ۲-۱ سالگی، زندگی طبیعی دارند، اما در سن ۵-۳ سالگی دچار ضعف عضلانی می‌شوند و در بالا رفتن پله‌ها و ایستادن از وضعیت نشسته، مشکل پیدا می‌کنند. ضعف ماهیچه‌ای پیشرونده شده که پیشروی آن آهسته بوده و منجر به ایجاد حرکات بدنی ناهماهنگ، عدم توانایی برای دویدن با سرعت بالا و وجود مشکلاتی در برخاستن از روی زمین می‌شود. بلند شدن از روی زمین معمولاً از طریق کشیدن و بالا بردن ساق‌ها و ران‌های پا به‌سمت بالا حاصل می‌شود که به این نحوه برخاستن از زمین **علامت گاور** می‌گویند. تا ۱۲ سالگی محدود به صندلی چرخدارند و بعید است تا ۲۰ سالگی زنده بمانند. در معاینات پسران مبتلا به DMD افزایش اندازه ماهیچه‌های ساق پا مشهود است که به‌علت جایگزینی فیبرهای ماهیچه‌ای با بافت پیوندی و چربی است و به این حالت **هیپرتروفی کاذب**[2] می‌گویند. به همین علت گاهی به DMD، دیستروفی عضلانی هیپرتروفیک کاذب نیز می‌گویند. به‌علت نارسایی تنفسی یا قلبی فوت می‌کنند. قبل علامت‌دار شدن و در مراحل اولیه، سطح کراتین کیناز سرم بالا می‌باشد. مغز نیز گرفتار شده و کاهش IQ تا ۲۰ نمره دیده می‌شود. BMD[3]، نیز به‌علت جهش در ژن دیستروفین است ولی با فنوتیپ خفیف‌تر از DMD به‌طوری‌که در سن ۱۶ سالگی هنوز قادر به راه رفتن است. عموماً حامل آلل‌های جهش‌یافته‌ای هستند که چهارچوب خواندن پروتئین را حفظ می‌کنند و مقداری دیستروفن بروز می‌کنند.

پروتئین ۴۲KD دیستروفین برای اکتین درون سلول به لامینین

1. DMD - دیستروفی عضلانی دوشن
2. Pseudo Hypertrophy
3. BMD - دیستروفی عضلانی بکر

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran



شکل ۱ـ۱۰. عملکرد فراورده‌های ژن CFTR در کنترل و ورود و خروج یون‌ها از عرض غشا.

خارج سلولی در اطراف غشای سلول ماهیچه‌ای تجمع پیدا می‌کند. عدم حضور دیستروفین مانند آنچه که در DMD دیده می‌شود، باعث تحلیل تدریجی سلول‌های ماهیچه‌ای می‌شود.

اکثریت خانم‌های حامل، هیچ تظاهرات بالینی ندارند. هرچند در ۷۰درصد آنها، افزایش مختصر سطح کراتین کیناز سرم دیده می‌شود. گرچه DMD کشنده ژنتیکی است ولی افراد مذکر BMD، تندرستی تولیدمثلی زیاد دارند، پس ژن را به دخترانشان منتقل می‌دهند. شایع‌ترین نقص مولکولی در DMDها، حذف‌شدگی‌ها هستند

اگر پسری مبتلا به DMD اولین عضو مبتلا خانواده‌اش باشد و مادر او حامل جهش در لنفوسیت خود نباشد، توجیه جهش جدید در جایگاه ژنی DMD است.

دیستروفین از انتهای دومن کربوکسیل خود به کمپلکس گلیکوپروتئین در غشای سلول ماهیچه‌ای متصل می‌شود. این کمپلکس گلیکوپروتئین شامل چندین زیرواحد است که ناهنجاری‌های مربوط به آنها سبب ایجاد دیگر نقایص ماهیچه‌ای

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

ژنتیکی نادر، از جمله انواع مختلف دیستروفی عضلانی لیمب گردل و دیستروفی عضلانی مادرزادی می‌شود.

جهش‌های ژن‌های کلاژنی

استئوژنز ناقص

اختلال ارثی کلاژن I، بیمار را مستعد شکستگی‌های آسان استخوان‌ها حتی با ضربات ناچیز و بدشکلی اسکلت می‌کند. ناهمگنی بالینی زیادی از فرم کشنده حوالی تولد تا یک افزایش خفیف در فراوانی شکستگی‌های استخوانی متغیر است این ناهماهنگی بالینی حداقل تا حدی توسط ناهمگنی لوکوسی و آللی توضیح داده شود. براساس این‌که کدام زنجیره از پروکلاژن نوع I گرفتار باشد و برحسب نوع و محل جهش در جایگاه ژنی، فنوتیپ‌ها تغییر می‌کنند. پروتئین‌هایی مثل کلاژن، متشکل از چند زیرواحد در معرض جهش‌هایی هستند که با تغییر حد فاصل زیرواحدها جلو ارتباطشان با یکدیگر گرفته می‌شود. بخش مارپیچی سه‌تایی کلاژن، مرکب از ۳۳۸ توالی تکراری Glyx-y مرتب شده؛ پرولین اغلب در X و هیدروکسی پرولین یا هیدروکسی لیزین در Y قرار دارد. گلیسین به‌دلیل کوچکی و ساختمان فشرده، تنها اسید آمینه‌ایی است که می‌تواند موقعیت محوری را در مارپیچ اشغال کند در نتیجه جهش‌های منجرشونده به جایگزینی اسید آمینه‌های دیگر، انجام آن را از بین می‌برند. تجمع زنجیرها و تجمع مارپیچ سه‌گانه در انتهای کربوکسیل شروع شده و به طرف انتهای آمینه پیش می‌رود در نتیجه جهش در قسمت‌های نزدیک‌تر به انتهای X مخرب‌تر است. اصلاح پس از ترجمه در زنجیره‌های متجمع نشده پروکلاژن ادامه می‌یابد و در صورت آهسته شدن تشکیل مارپیچ سه‌گانه توسط جهش منجر به اصلاح بیش از حد مسی شود که ترشح به خارج سلولی را کند کرده و همچنین با تشکیل فیبریل‌های کلاژن تداخل می‌کند؛ بنابراین نه تنها تعداد فیبریل‌ها کاهش می‌یابد بلکه بسیاری از فیبریل‌ها ترشح شده دارای نقص ساختمانی هستند. در استخوان غیرطبیعی بودن زنجیرها و کاهش تعداد آنها منجر به کاهش مینرالیزاسیوم می‌شود.

اگر جهش تولید کلاژن نوع I را کاهش دهد، فنوتیپ نسبتاً خفیف O.II[1] و اگر ساختمان مولکولی را تغییر دهد، انواع فنوتیپ II، III و IV، OI، حاصل می‌شود.

نوع I: اکثر جهش‌هایی که ایجاد اختلال شدید در تولید کلاژن نوع I می‌کند، از نوع کدون‌های ایست زودرس وقایع درج یا حذف کوچک یا جهش‌های مکان برش و چسباندن هستند. جهش‌های بدمعنی، اگر تغییر اسید آمینه‌ای در انتها آمینی واقع شده باشد، چون جایگزینی‌ها در این مکان گردهمایی زنجیره کلاژن را کمتر مختل می‌کنند، فنوتیپ خفیف‌تری ایجاد می‌شود.

نوع II، III و IV: اکثراً در اثر جایگزینی‌ها اسید آمینه حجیم‌تر به‌جای گلیسین قرار می‌گیرد. عوامل تعیین‌کننده مهم فنوتیپ، ژن درگیر، محل جایگزینی و اسید آمینه جایگزین شده است. پس جایگزینی‌های زنجیره $pro\alpha_1$، در نوع II، III و IV شایع‌تر و اغلب کشنده‌تر است. قرارگیری آسپارتات به‌جای گلایسین، بسیار مخل است و با فنوتیپ II شدید ارتباط دارد. گاهی یک جایگزینی خاص، با بیش از یک فنوتیپ همراه است که احتمالاً نمایانگر تأثیر ژن‌های اصلاح‌کننده قوی بر اختلال تک‌ژنی می‌باشد.

اکثر جهش‌ها غالب کمی مغلوب‌اند. جهش‌های آلل بدمعنی $pro\alpha_1$، آلل‌های منفی غالب هستند چون سهم مشارکتی آلل $pro\alpha_1$ طبیعی و آلل‌های $pro\alpha_2$ طبیعی را مختل می‌کنند. بنابراین به‌علت ماهیت پلیمری کلاژن، اثر آلل جهش‌یافته تشدید می‌شود. جهش‌هایی که زنجیره $pro\alpha_2$ با ساختمان غیرطبیعی تولید می‌کنند، تعداد مولکول‌های کلاژن نوع I طبیعی را به نصف کاهش می‌دهند، این کاهش در مورد برخی جهش‌ها برای ایجاد فنوتیپ شدید کشنده کافی است.

اکثر شیرخواران مبتلا به O.I نوع II کشنده در زمان تولد، به‌علت جهش غالب جدید در آنها، احتمال عودشان کم است و با سونوگرافی و بررسی جمجمه و عوامل اندام قابل شناسایی هستند، با کشت سلول‌های پرزهای کوریونی، قبل از تولد نیز قابل تشخیص‌اند.

سندرم اهلرزدانلوس نوع VI به‌علت نقص در تغییر بعد ترجمه ایجاد می‌شود. گروه ناهمگنی از بیماری‌های بافت همبند است که با شکنندگی پوست، تحرک بیش از حد مفاصل و کش آمدن مفرط پوست همراه است. بیماری ناشی از تغییر معیوب بعد ترجمه کلاژن I و III به‌علت کمبود آنزیم لیزیل هیدروکسیلاز است.

اختلالات دژنرسانس عصبی (نورودژنراتیو)

آلزایمر: عموماً در دهه‌های هفتم تا نهم عمر ظاهر شده، اما اشکال تک‌ژنی اغلب زودتر و حتی در دهه سوم علامت‌دار می‌شوند. تابلو بالینی، متغیر است، اما شامل زوال پیشرونده حافظه و اعمال شناختی عالی‌تر مانند قدرت استدلال به‌علاوه تغییرات رفتاری است. نمایانگر دژنرسانس نورون‌ها خصوصاً در قشر گیجگاهی – آهیانه‌ای و هیپوکامپ هستند. رسوبات پپتید بتاآمیلوئید و پروتئین‌ها، نقش مرکزی در ایجاد بیماری آلزایمر دارند. مهم‌ترین یافته آسیب‌شناختی، رسوب دو پروتئین رشته‌ای به نام پپتید $A\beta$[2] و پروتئین tau[3] در مغز است.

1. استئوژنز ناقص - Osteogenesis Imperfecta

2. پپتید بتاآمیلوئید - A. ۱۵۶

3. تا - tau

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پلاک‌های آمیلوئیدی شامل پپتید Aβ (از پروتئین کدشده توسط ژن مستعدکننده به FAD حاصل می‌شود) که در فضا خارج سلولی مخ مبتلایان به آلزایمر قرار می‌گیرند و APOE ژن مستعدکننده به آلزایمر کد می‌شود) هستند. کلافه‌های نوروفیبریلاری نیز اشکال هیپرفسفریله پروتئین تاو، هستند که برخلاف پلاک‌های آمیلوئید، در داخل نورون‌های آلزایمر یافت می‌شوند. پروتئین تاو، تجمع و پایداری میکروتوبول‌ها را که بر اثر فسفریلاسیون کاهش می‌یابد، تقویت می‌کند. کلافه نوروفیبریلاری از علل ایجاد استعاله نورونی در آلزایمر است. جهش‌های ژن TAU با نوعی اختلال اتوزوم غالب زوال عقل پیشانی – گیجگاهی[1] در ارتباطند نه آلزایمر پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید، از طریق عمل مشترک β سکریتاز و γ سکریتاز، تعدادی پپتید Aβ به طول ۴۲–۴۰ اسید آمینه ایجاد می‌کنند. پپتید Aβ42 سمی‌ترین آنها برای اعصاب، رشته‌سازترین آنهاست.

ژن APOE، نوعی جایگاه مستعدکننده بیماری آلزایمر است. چندشکلی‌های APOE ممکن است بر تجمع پپتیدهای Aβ در مغز مبتلایان به آلزایمر تأثیر بگذارند.

اختلالات تکرار سه‌تایی

در تمام انواع توارث که تاکنون بحث کرده‌ایم، جهش مسئول، از نسلی به نسل دیگر پایدار است (تمام اعضا مبتلا یک خانواده، جهش به ارث رسیده یکسانی را به اشتراک دارند) در مقابل جهش‌های پویای ناپایدار یک ژن که شایع‌ترین آنها اختلالات تکرار سه‌تایی هستند. با انتقال ژن از نسل به نسل دیگر، تعداد تکرارهای سه‌تایی گسترش و افزایش یافته و منجر به اختلال عملکرد ژن می‌شود. شناخت بیماری‌های تکرار سه‌گانه با مشخص شدن گسترش تکرار سه‌گانه ناپایدار هم در لوکوس سندرم X شکننده و هم در ژن رسپتور آندروژن در بیماران مبتلا به دیستروفی میوتونیک و بیماری هانتینگتون یافت شد. در حال حاضر بیش از یک دوجین بیماری با مکانیسم گسترش تکرار سه‌گانه شناخته شده‌اند که تمام آنها عمدتاً نورولوژیک هستند. اگرچه تمام اختلالات سه‌تایی ناشی از جهش‌های پویای تکرارهای سه‌تایی هستند، تفاوت‌های قابل توجهی نیز بین اختلالات مختلف وجود دارد. طرح توارث غالب در بعضی و در سایرین مغلوب رخ می‌دهد. ژن‌های نوع وحشی مرتبط با این بیماری‌ها، چندشکل‌اند و تعداد متغیر اما کم‌واحدهای تکراری پشت سر هم دارند. میزان گسترش واحد تکراری که عامل بیماری استگاهی اندک (در دیستروفی عضلانی چشمی – حلقی) و گاهی بسیار زیاد (دیستروفی عضلانی مادرزادی یا سندرم x شکننده شدید) است.

تفاوت‌های دیگر عبارتند از: توالی بازها در واحد تکراری، اندازه تکرار در افراد طبیعی علامت‌دار نشده و افراد کاملاً مبتلا؛ محل تکرار در داخل ژن‌ها؛ نحوه ایجاد بیماری؛ میزان ناپایداری تکرارها در طی میوز یا میتوز و آثار والد منشأ بر گسترش تکرار. این تشابهات و تفاوت‌ها بین اختلالات تکرار سه‌نوکلئوتیدی در بیماری هانتینگتون و بیماری‌های دژنرسانس پیشرونده عصبی (آتروفی عضلانی نخاعی بولبار و آتاکسی نخاعی – مخچه‌ای اتوزوم غالب)؛ سندرم x شکننده؛ دیستروفی میوتونیک؛ **آتاکسی فریدریش**[2]، صادق است.

محتمل‌ترین مکانیسم برای توجیه بسیاری از جهش‌های ریز در نواحی توالی‌های تکراری کوتاه، جفت شدن نادرست لغزیده است. که به‌دنبال آن ممکن است درج‌شدگی در چنگال همانندسازی، با واسطه تکرارهای مستقیم (GAG)n باشد، درج‌شدگی هم به‌علت جدا شدن رشته نوساخته طی ساخت همانندسازی اتفاق می‌افتد. رشته جدید ممکن است به عقب لغزیده و هم ردیف با یکی از نسخه‌های تکراری دیگر غیر از نسخه هم‌رشته خود قرار گیرد وقتی سنتز DNA از سر گرفته می‌شود مولکولی که به طرز نادرست ردیف شده است حاوی یک یا چند نسخه اضافی از تکرار است (بسته به تعداد نسخه‌های تکراری که واقعه ردیف شدن نادرست آنها را اصلاح دور زده است).

اختلالات پلی‌گلوتامینی

هانتینگتون: دارای بسیاری از خصوصیات شایع ژنتیکی و بیوشیمیایی اختلالات پلی‌گلوتامینی است. نوروپاتولوژی عمده، استحاله استریاتوم و قشر مغز است. اولین تظاهر بالینی در میانسالی و به‌صورت اختلالات حرکتی (کره، دیستونی)، تغییرات شخصیتی، از بین رفتن تدریجی شناخت و نهایتاً مرگ است. HD[3]، اختلال اتوزوم غالب است. ظاهراً از دست رفتن عملکرد آلل جهش‌یافته (که باعث عدم کفایت هاپلو می‌شود) به‌علت توارث غالب در HD نیست، چون بیماران هتروزیگوت و هموزیگوت حامل جهش، فنوتیپ یکسان دارند و علاوه بر این حذف یک ژن HD فاقد فنوتیپ در انسان است بلکه آلل جهش‌یافته موجب ویژگی‌های جدیدی در پروتئین می‌شود. سن تظاهر HD متغیر است؛ حدود نیمی از افراد حامل یک آلل جهش‌یافته، تا سن ۴ سالگی علامت‌دار می‌شوند. در برخی خانواده‌ها، با شروع بیمار زودرس (در کودکی یا نوجوانی) مشاهده می‌شود. ولی فقط وقتی رخ می‌دهد که ژن از پدر به ارث رسیده باشد. در بررسی انتقال بیماری در طول شجره‌نامه، مشاهده می‌شود که رفته رفته، بیماری در سن پایین و پایین‌تری ظاهر می‌شود به این پدیده انتظار گفته می‌شود که فقط وقتی دیده می‌شود که بیماری از طریق پدر بیمار منتقل شده باشد نه مادر.

1. Fronto Temporal Dementia

2. Fried Reich Ataxia

3. هانتینگتون

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

خصوصیات گفته شده در مورد یک بیماری اتوزمال غالب قابل توجیه نیست ولی با کشف جهش بیماری که یک بسط از تکراری‌های سه‌تایی CAG (کدکننده گلوتامین) در ناحیه کدکننده ژن یک پروتئین با عملکرد ناشناخته به نام هانتینگتون توجیه می‌شود افراد نرمال حامل ۹ تا ۳۵ (متوسط ۱۸ تا ۱۹ تکرار CAG در ژن HD هستند افراد مبتلا به HD، حامل ۴۰ تکرار یا بیشتر (متوسط ۴۶) هستند. تعداد مرزی یعنی ۳۶ تا ۳۹ تکرار معمولاً با بیماری همراه هستند ولی تعدادی از افراد با این میزان تکرار علامتی از بیماری حتی در سنین بالا نشان نمی‌دهند به هر حال وقتی گسترش تکرار به بیش از ۴۰ برسد، تظاهر بیماری اجتناب‌ناپذیر است و هرچه بسط توالی بیشتر باشد، تظاهر بیماری زودتر خواهد بود. در HD برخلاف جهش‌های ثابت، اندازه تکرار حین انتقال گسترش می‌یابد. گاهی افراد غیرمبتلا، آلل‌هایی با طور تکرار بالاترین حد طبیعی حمل کنند که در طی میوز می‌توانند تا ۴۰ تکرار یا بیشتر گسترش پیدا کنند. آلل‌های CAG تکراری در بالاترین حد طبیعی که بیماری ایجاد نمی‌کنند اما قادر به بسط تا حد بیماری‌زا شدن هستند، پیش جهش (premutation) نامیده می‌شوند. بسط در HD بیشتر در اسپرمیوژنز رخ می‌دهد که توجیه‌کننده است که چرا شکل شدید بیماری با تظاهر در سن پایین که در مورد بزرگ‌ترین بسط یافتگی‌ها دیده می‌شود، اغلب از پدر به ارث می‌رسد. تکرارهای بسط یافته ممکن است در طی میتوز سلول‌های سوماتیک همچنان ناپایدار باشند منجر به درجاتی از موزائیسم سوماتیک (از نظر تعداد تکرارهای بافت‌های مختلف یک فرد) شوند.

آتروفی عضلانی نخاعی - بولبار و سایر اختلالات پلی‌گلوتامین

بیماری‌هایی مثل آتروفی عضلانی نخاعی - بولبار وابسته به x مغلوب و انواع گوناگون آتاکسی‌های نخاعی - مخچه‌ای اتوزومی غالب، به‌واسطه گسترش CAG کدکننده پلی‌گلوتامین ایجاد می‌شوند. این حالت از نظر ژن درگیر، محدوده طبیعی تکرار توالی، آستانه بیماری بالینی ناشی از گسترش توالی و نواحی گرفتار مغز با یکدیگر تفاوت دارند. عملکرد طبیعی پروتئین‌هایی حاوی تکرارهای CAG گسترش یافته عمدتاً ناشناخته‌اند، به استثنای SBMA که در آن، گسترش در ژن گیرنده هورمون آندوژن روی می‌دهد. پروتئین‌های جهش‌یافته با پلی‌گلوتامین گسترش یافته، خواص جدیدی به پروتئین اعطا می‌کند که به نورون‌ها صدمه زده و با مکانیسم سمی، دژنرسانس عصبی ایجاد می‌کنند. با این که پروتئین جهش‌یافته، به‌طور گسترده در دستگاه عصبی و بافت‌های دیگر بروز می‌یابد، فقط زیرگروهی از نورون‌ها درگیر می‌کنند، چون بسیار آسیب‌پذیر به آثار سمی پروتئین جهش‌یافته هستند.

بارزترین یافته غیرطبیعی در بافت‌های درگیر، انکلوزیون‌های هسته‌ای است که شامل پروتئین‌های دیگر و پروتئین جهش‌یافته پلی‌گلوتامین گسترش یافته است که نمایانگر خم شدن نادرست پروتئین است. مسیر پلی‌گلوتامینی گسترش یافته (و نه کل پروتئین مادی قطعه گسترش یافته) ظاهراً برای ایجاد مرگ نورونی کافی است.

سندرم x شکننده

شایع‌ترین شکل ارثی عقب‌افتادگی ذهنی متوسط است. بعد سندرم داون در رتبه دوم، بین علل عقب‌ماندگی ذهنی متوسط افراد مذکر قرار دارد. اصطلاح سندرم x شکننده، به نشانگر سیتوژنتیکی روی کروموزوم x در محل xq۲۷/۳ اطلاع می‌شود که مکانی شکننده است و در آن، کروماتین نمی‌تواند در طی میتوز به‌طور مناسب متراکم شود. این بیماری در اثر بسط وسیع یک تکرار سه‌تایی CGG واقع در ناحیه ترجمه نشده ۵ اولین اگزون ژنی به نام FMR1 تعداد طبیعی تکرارها تا ۶۰ عدد، درحالی‌که در مبتلایان به سندرم x شکننده تمام‌عیار، به چندین هزار تکرار می‌رسد. وجود بیش از ۲۰۰ نسخه از توالی تکراری موجب متیلاسیون بیش از حد سیتوزین‌ها در توالی پیشبر FMR1 می‌شود که شکلی از تغییر DNA است و جلو عملکرد طبیعی پیشبر را گرفته، بروز را خاموش می‌کند. گسترش و متیلاسیون شدید، ظاهراً مانع همانندسازی یا تراکم کروماتین یا هر دو می‌شود و مکان شکننده کروموزومی را ایجاد می‌کند. تفاوت HD با سندرم x شکننده؛ توالی تکراری در سندرم x شکننده CGG در بخش ترجمه نشده ۵ یک ژن است و گسترش‌های تکرار ۲۰۰ تا چندین هزار بار می‌باشد درحالی‌که در بیماری پلی‌گلوتامینی، گسترش در ناحیه رمزگردان و در محدوده ۴۰ تا ۱۲۰ نسخه CAG است. سندرم x شکننده برخلاف بیماری‌های پلی‌گلوتامینی، به‌علت از دست رفتن عملکرد یک ژن است نه سمیت یک پروتئین غیرطبیعی. افراد حامل بی‌علامت بسط‌های پیش‌جهشی و پدیده انتظار دارند ولی در آلل‌های پیش‌جهشی FMR1، از ۶۰ تا ۲۰۰ نسخه متغیر می‌باشد به مراتب بیشتر از HD است و بسط آلل‌های پیش‌جهشی، در رده زاینده مؤنث روی می‌دهد نه مذکر. سرانجام میزان ناپایداری میتوزی در سندرم x شکننده، به مراتب بیشتر از آنچه در HD دیده می‌شود، است پس تنوع به مراتب بیشتری در تعداد تکرارهای یافت شده در بین سلول‌های یک بافت و بین بافت‌های پیکری مختلف در یک فرد می‌شود.

دیستروفی میوتونیک یا (عضلانی)

نوعی میوپاتی اتوزومی غالب است و با میوتونی، دیستروفی

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

عضلانی، کاتاراکت، کم‌کاری غدد جنسی، طاسی پیشانی و تغییرات نوار مغز همراه هستند. به‌علت فقدان نفوذ و بروز متغیر شدت بالینی و سن شروع علائم، معروف است. نوع مادرزادی، شدید و از علل عقب‌ماندگی ذهنی است. فرزند بیمار، از مادر مبتلا با بروز خفیف متولد می‌شود یا مادری که از بیماری خود آگاه نیست بنابراین شجره‌نامه دیستروفی میوتونیک مثل HD و سندرم x شکننده، شواهد واضح پدیده انتظار را نشان می‌دهد. بیماری با تزاید تکرار توالی CTG در ناحیه ترجمه نشده ۳ یک ژن پروتئین کیناز (DMPK) روی کروموزوم ۱۹ مرتبط است. محدوده طبیعی تکرار ۵ تا ۳۰ بار می‌باشد. در ابتلا خفیف ۵۰ تا ۸۰ نسخه، در افراد شدیداً مبتلا، دارای بیش از ۲۰۰۰ نسخه وجود دارد.

هر دو والد می‌تواند یک نسخه تزاید یافته را انتقال دهد، اما مردها می‌توانند تا ۱۰۰۰ نسخه از تکرار را منتقل کنند، درحالی‌که گسترش‌یافتگی‌های واقعاً زیاد حاوی هزاران تکرار، صرفاً در گامت‌سازی مؤنث دیده می‌شود. دیستروفی میوتونیک مادرزادی همیشه منشأ مادری دارد چون ناشی از بسط‌یافتگی‌های بسیار زیاد در حدود چندین هزار است.

آتاکسی فریدریش

نوعی آتاکسی نخاعی – مخچه‌ای است. برخلاف بقیه، اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. معمولاً قبل نوجوانی و با ناهماهنگی حرکات اندام‌ها، دشواری تکلم، کاهش یا فقدان رفلکس‌های تاندونی، اختلال حس وضعیت و حس ارتعاش، اسکولیوز[1] و بدشکلی پاها همراه است. اکثراً ناشی از تزاید سه‌تایی AAG واقع در اینترونی از یک ژن کدکننده نوعی پروتئین میتوکندریایی به نام فراتاکسین[2] می‌باشد (در متابولیسم Fe دخالت دارد). در افراد طبیعی تکرار ۷ تا ۳۴ نسخه، درحالی‌که در بیماران بین ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ نسخه است. بسط در اینترون و بیان طبیعی ژن فراتاکسین تداخل می‌کند. به‌علت مغلوب بودن بیماری، فقدان بیان هر دو آلل برای ایجاد بیماری لازم می‌باشد. تعداد کمی بیمار هتروزیگوت مرکب است که در آنها یک آلل، جهش شایع تکرار AAG اینترونی تزاید یافته و آلل دیگر، نوعی جهش نوکلئوتیدی است.

بیماری‌های DNA میتوکندریای

DNA میتوکندریای، به‌صورت کروموزوم حلقوی در داخل میتوکندری قرار دارد. که حاوی ۳۷ ژن شامل دو نوع RNA، ۲۲ تا tRNA و ۱۳ پلی‌پپتید که زیرواحدهای آنزیم‌های دخیل در فسفریلاسیون هستند، را کد می‌کنند. اکثر سلول‌ها حاوی حداقل ۱۰۰۰ مولکول mtDNA هستند. از استثناهای بارز، اووسیت بالغ است که بیش از ۱۰۰/۰۰۰ نسخه دارد (یک‌سوم کل محتوا DNA سلول).

کمپلکس OXPHOS نقش مرکزی در سه عملکرد اصلی میتوکندری دارد:

۱. عملکرد اصلی OXPHOS[3]، تولید قسمت اعظم انرژی سلول است؛ کاهش تولید ATP، مشخصه بیماری mtRNA است.
۲. عمل بعدی آن، تولید بنیان‌های واکنشی اکسیژن به‌عنوان فراورده‌های فرعی oxPHOS است. پس افزایش تولید بنیان‌ها، مشخصه بیماری oxPHOS است.
۳. در روند آپوپتوز، برخی پلی‌پپتیدهای oxPHOS میتوکندری دخیل هستند. بنابراین جهش mtRNA، استعداد به آپوپتوز را زیاد می‌کنند. میوپاتی میتوکندریایی، اغلب با جهش mtRNA مرتبط است، با رشته‌های قرمز ناهموار مشخص می‌شود.

ژنوم mtRNA با سرعتی حدود ۱۰ برابر DNA هسته‌ای جهش پیدا می‌کند. محدوده بیماری بالین متنوع است، هرچند بیماری عصبی – عضلانی غالب می‌باشد. سه نوع جهش در mtRNA شناسایی شده: ۱) جهش‌های بدمعنی را نواحی رمزگردان ژن‌هایی که فعالیت یک پروتئین oxPHOS را تغییر می‌دهند. ۲) جهش‌های نقطه‌ای در ژن‌های tRNA یا rRNA، که ساخت پروتئین‌های میتوکندری را مختل می‌کنند و ۳) بازآرایی‌هایی که حذف‌شدگی یا مضاعف‌شدگی‌هایی در مولکول mtDNA ایجاد می‌نمایند.

توارث مادری mtRNA

چون برخلاف فراوانی میتوکندری‌ها در هر تخمک اسپرم حاوی میتوکندری ناچیز است که پایدار نمی‌ماند، بنابراین کودک تمام mtDNA خود را از مادر به ارث می‌برند. هیچ‌یک از فرزندان مرد حامل جهش، DNA معیوب را به ارث نخواهند برد برعکس فرزندان زن حامل به ارث می‌برند. مثال جهش mtDNA نوروپاتی ارثی[4] اپتیک لبر است.

یک ویژگی منحصربه‌فرد ژنتیک mtDNA از آنجا ناشی می‌شود که بیشتر سلول‌ها حاوی بیش از ۱۰۰۰ مولکول mtDNA هستند. وقتی یک جهش در mtDNA رخ می‌دهد، ابتدا فقط در یکی از مولکول‌های mtDNA موجود در یک میتوکندری وجود دارد. وقتی که میتوکندری در اثر شکافت ساده تقسیم می‌شود، هر مولکول mtDNA در داخل میتوکندری همانندسازی می‌کند

1. Scoliosis
2. Frataxin
3. OXPHOS - آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو
4. LHON

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مولکول‌های mtDNA به‌صورت تصادفی بین اورگان‌های جدید تقسیم می‌شوند و mtDNAهای خود را به‌صورت تصادفی بین دو سلول دختر توزیع می‌کنند. بنابراین وقتی یک سلول حاوی مخلوطی از mtDNAهای طبیعی و جهش‌یافته تقسیم می‌شود. سلول‌های دختر ممکن است برحسب تصادف، میتوکندری‌هایی را دریافت کنند که حاوی فقط یک جمعیت خالص از mtDNAهای جهش‌یافته هستند (هوموپلاسمی)؛ یا سلول دختر ممکن است مخلوطی از دو نوع میتوکندری را دریافت کند (هترو پلاسمی).

چون بروز فنوتیپ وابسته به درصد نسبی mtDNA طبیعی و جهش‌یافته است، کاهش نفوذ بروز متغیر و پلیوتروپی، از خصوصیات معمول شجره‌نامه اختلالات میتوکندریایی می‌باشد.

هتروپلاسمی با سه خصوصیت ژنتیک mtDNA همراه است: ۱) مولکول‌های mtDNAهای دچار حذف‌شدگی گروه شایعه‌ای از جهش، عموماً از مادران مبتلا به فرزندان منتقل نمی‌شوند. خانم‌های حامل جهش‌های نقطه‌ای mtDNA هتروپلاسمیک یا مضاعف‌شدگی‌های mtDNA، معمولاً بعضی از mtDNAهای جهش‌یافته را به فرزند خود منتقل می‌کنند. ۲) تعداد مولکول‌های mtDNA در هر اووسیت قبل از این‌که تکثیر شده و به مقادیر عظیمی در اووسیت بالغ برسد کاهش می‌یابد. این محدودیت و تزاید بعدی mtDNA در طی تخمک‌سازی را گلوگاه ژنتیکی گویند. در نتیجه تنوع درصد مولکول‌های mtDNA جهش‌یافته در فرزند، مادر حامل، حداقل تا حدی با نمونه‌گیری از زیرگروهی از mtDNAs در طی تخمک‌سازی ناشی می‌شود. ۳) علی‌رغم تنوع میزان هتروپلاسمی ناشی از گلوگاه ژنتیکی، مادران با درصد زیاد mtDNA جهش‌یافته نسبت به مادران با درصد کمتر، به احتمال بیشتری از نظر بالینی مبتلا هستند.

تعامل بین ژنوم‌های میتوکندریایی و هسته‌ای

چون هم ژنوم هسته‌ایی و هم ژنوم میتوکندریای در تولید پولی‌تیپ‌های OXPHOS نقش دارند، در بسیاری از مواقع فنوتیپ‌های مرتبط با جهش در ژن‌های هسته‌ای از جهش‌های مرتبط با mtDNA قابل افتراق نیستند. با این‌حال بر طبق شواهد رابطه مستقیم‌تری بین ژنوم هسته‌ایی و میتوکندریایی وجود دارد. یکی از مدارک دال بر این امر، سندرم حذف‌شدگی‌های با انتقال اتوزومی در mtDNA است با فنوتیپ شلیه افتالموپلژی خارجی پیشرونده مزمن (CPEO) می‌باشد. بیش از یک ژن اوتوزومی ممکن است برای یک پارچگی mtDNA طبیعی مورد نیاز باشد، چون هر اشکال اتوزومی غالب و هم اتوزومی مغلوب این سندرم شناسایی شده‌اند. یک بیماری اتوزومی نادر دیگر، نشان داده است که حداقل یک ژن هسته‌ای فراوانی ملکول‌های mtDNA را تنظیم می‌کند.

این بیماری سندرم حذف mtDNA نام دارد و مشخصه آن کاهش کمی تعداد نسخه‌های mtDNA در انواع بافت‌ها است. از نظر بالینی، شامل میوپاتی و خصوصیات دیگر که در بیماری mtDNA یافت می‌شود، مشخص می‌شود.

فنوتیپ اختلالات میتوکندریایی

بیماری‌های میتوکندریایی غالباً دستگاه عصبی - عضلانی را (احتیاج به فسفریلاسیون اکسیداتیو سالم جهت نیاز زیاد به انرژی دارد) درگیر می‌کند و سبب آنسفالوپاتی، میوپاتی آتاکسی، دژنرسانس شبکیه و از دست رفتن عملکرد عضلات خارجی چشم می‌شوند. امکان دارد شامل اختلال عملکرد کبدی، نارسایی مغز استخوان، کمبود سلول‌های جزیره‌ای پانکراس، دیابت، ناشنوایی و نیز اختلالات دیگر باشد. در برخی بیماری‌های mtDNA مانند صرع میوکلونیک همراه با رشته‌های قرمز ناهموار[1] هتروپلاس شایع است.

توارث مادری، پیچیدگی بیشتر دارد زیرا هر کودک تعداد متغیری میتوکندری حامل جهش به ارث خواهد برد. هتروپلاسمی در سندرم kearns sayre و سندرم Pearson قانون می‌باشد. این اختلالات تک‌گیر دیده شده و توارث مادری وجود ندارد، چون هر بیماری نشانگر جهش جدیدی در mtDNA است. هرچند هتروپلاسمی علت عمده تنوع فولوتیپی است، عوامل دیگری هم در این امر نقش دارند. شواهد قوی به نفی این عوامل از خانواده‌های حامل جهش‌های مرتبط با LHON که یک بیماری با جهش‌های هوموپلاسمیک است، به‌دست می‌آید. LHON، از نظر فنوتیپ به‌صورت کاهش سریع و دوطرفه دید مرکزی به‌علت مرگ عصبی بینایی در بالغین جوان بروز می‌یابد، افراد مبتلا ممکن است زن یا مرد باشند ولی افزایش قابل توجه و توجیه نشده‌ایی در نفوذ این بیماری در مردان دیده می‌شود این واقعیت که جهش‌های LHON به‌ندرت منجر به فنوتیپ‌های خارج چشمی می‌شوند و این‌که نفوذ متأثر از جنس دارند نشان می‌دهد که LHON در اصل چندعاملی می‌باشد. در ضمن، در اصل عوامل اکوژنتیکی مهم (مصرف الکل و سیگار) مرتبط با افزایش احتمال نابینایی در حاملین جهش‌های LHON هستند.

بیماری‌های فارماکوژنتیک

حوزه خاص از ژنتیک بیوشیمیایی است و با تنوع پاسخ‌دهی به داروها به‌علت تفاوت ژنتیکی سروکار دارد. که شامل توانایی بدن

1. Myoclonic Epilepsy with Ragged red Fibers

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

در حذف، محل، متابولیسم و دفع داروها یا متابولیت‌های آنها است. این نوع تنوع شامل اثر باربیتورات‌ها[1] در ایجاد بیماری در مبتلایان به پورفیری حاد متناوب و اثر مصرف الکل توسط بانوان باردار بر بروز سندرم الکلی جنینی[2] می‌باشد.

با توجه به تنوع طبیعی در پاسخ دارویی "توان" یک دارو با دوزی که ایجاد اثر معین در ۵۰درصد جمعیت تعریف می‌شود. برای صفات ژنتیکی، تنوع پیوسته بر پایه توارث چندعاملی یا ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی است. یافتن توزیع جمعیتی دوکوهانه یا سه‌کوهانه از فعالیت یک آنزیم متابولیزه‌کننده دارو، ممکن است نشان دهد این آنزیم توسط آلل‌هایی در یک جایگاه چندشکل منفرد کد می‌شود.

مشکلات ژنتیکی در بیهوشی

هیپرترمی بدخیم

اتوزوم غالب است که امکان پاسخ ناخواسته به تمام بیهوش‌کننده‌های استنشاقی رایج و شکل‌کننده‌های عضلانی مانند کلرید سوکسینیل کولین وجود دارد و با تب بسیار بالا، انقباض طول کشیده عضلانی و کاتابولیسم همراه می‌باشد. بروز در کودکان بیشتر از بالغین است، تعداد مردان مبتلا، ۲/۵ برابر بانوان است که این تفاوت احتمالاً اساس هورمونی دارد. اختلال فیزیولوژیک بنیادی در این بیماری، افزایش سطح کلسیم یونیزه در سارکوپلاسم عضله می‌باشد. که باعث سفتی عضلات افزایش دما بدن و تغییرات غیرطبیعی دیگر می‌شود. در اکثر موارد، با جهش در ژن pyR۱ ۱۹ کل کد کانال رهاسازی یون کلسیم می‌باشد. استفاده از دانترونی سدیم در پیشگیری از پاسخ یا کم کردن شدت آن در صورت بروز حمله‌ای غیرمنتظره مؤثر است.

کولین استراز سرم و حساسیت به سوکسینیل کولین: آنزیم کولین استراز سرم، خاصیت هیدرولیز کردن استرهای کولین مثل Ach و سوکسینیل کولین (شل‌کننده عضلانی، مرکب از ۲ تا Ach) را دارد، بنابراین آنزیم، سوکسینیل کولین رسیده به صفحه انتهایی حرکتی را کاهش می‌دهد. در افراد با آلل غیرمعمول آنزیم، هموزیگوت، قادر به تجزیه سوکسینیل کولین با سرعت طبیعی نیستند به‌صورت آپنه طول کشیده و نیاز به حمایت تنفس مصنوعی دارد.

عوامل اصلی تعیین‌کننده فعالیت کولین استرازی در پلاسما، دو آلل همتراز ژن BCHE[3] به نام آلل‌های معمول U و غیرمعمول A هستند. آلل A، ناشی از نوعی جهش بدمعنی می‌باشد (Asp۷۰Gly). آلل دیگر ناشی از جایگزینی بدمعنی است یعنی آلل k، اما هموزیگوت k/k افزایش حساسیت به سوکسینیل کولین نشان نمی‌دهند. مرکب ژنتیکی A ، k، گاهی حساس و گاهی غیرحساس‌اند. کمبود کولین استراز، معمولاً به‌علت هموزیگوت بودن A است، که آنزیم تولیدی به‌طور کیفی اصلاح شده و فعالیت کمتری دارد.

سایر بیماری‌های فارماکوژنتیک مهم

چندشکلی استیلاسیون

اولین‌بار در طی درمان با ایزونیازید، بعد مشاهده نوروپاتی محیطی کشف شد. سرعت ناپدید شدن ایزونیازید از پلاسما، توزیع دوکوهانه (استیله‌کننده سریع و آهسته) دارد. این فنوتیپ متفاوت به‌علت تفاوت‌های آللی در یک ژن NAT۲[4]، روی کروموزوم ۸ است. استیله‌کننده‌های آهسته، برای آلل‌های مغلوب، هموزیگوت‌اند. غیرفعال‌کننده‌های سریع، هموزیگوت یا هتروزیگوت طبیعی‌اند. استیله‌کننده‌های سریع، میزان شکست بالاتر در درمان یک‌هفته‌ای یک‌بار با ایزونیازید برای سل، مقادیر بالا هیدرالازین[5] برای کنترل فشارخون و داپسون[6] برای درمان جذام و عفونت‌های دیگر؛ نشان می‌دهند. برعکس استیل‌کننده‌های آهسته، در معرض افزایش خطر ابتلا به سندرم دارویی شبیه SLE[7] بر اثر هیدرالازین واکنش‌های خونی ناخواسته بر اثر ایزونیازیدها و پاسخ‌های سوءایدیوسنکراتیک[8] ناشی از سولفون هستند. در صورت برخورد با آریلامین‌های سرطان‌زا (بنزیدین)، افزایش بروز سرطان مثانه و در خانم‌های سیگاری یائسه، سرطان پستان دیده می‌شود.

پورفیری حاد متناوب: نوعی اختلال اتوزوم غالب همراه اختلال متناوب عملکرد عصبی است. حملات بالینی، توسط تعداد زیادی از داروها، هورمون‌های استروئیدی و گرسنگی طول کشیده آغاز می‌شوند. نقص اصلی، کمبود پورفوبیلینوژن و آمیناز می‌باشد (آنزیم، مسیر ساخت هِم است). در پاسخ به وقایعی که غلظت هم در سلول‌های کبدی کَاهش می‌دهند، بروز بالینی داریم. داروهای خطرناک برای بیماران، شامل باربیتورات‌ها، برخی هورمون‌های جنسی و مواد شیمیایی متعدد دیگر هستند. در اثر برخورد با آنها، ساخت سیتوکروم p۴۵۰ کبدی (پروتئین حاوی هم) افزایش می‌یابد. پس سطح سلولی هِم افت کرده و مهار دلتاآمینولوولینیک کاهش یافته و بروز آن افزایش یافته. بنابراین، کمبود نسبی هِم به‌علت کاهش PBG و آمیناز و کاهش ذخیره هم، مسئول افزایش

1. Berbiturates
2. Fetal Alcohol Syndrome
3. BCHE - بوتیریل کولین استراز
4. NAT - استیل ترانسفراز در کبد -N2
5. Hydralazine
6. Dapsone
7. Systemic Lupus Erythematosus
8. Idiosyncratic

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

ثانویه سنتاز تا سطحی بیشتر از محدوده طبیعی است. این واقعیت که نصف فعالیت طبیعی دآمیناز برای برآوردن بار متابولیک در برخی موفقیت‌ها نیست، هم بیان غالب بیمار و هم ماهیت بیمار بالینی را توجیه می‌کند. دستگاه‌های عصبی محیطی، اتوزوم و مرکزی همگی گرفتار می‌شوند و تظاهرات بالینی متنوع‌اند. در واقع این بیماری یکی از بزرگ‌ترین مقلدهای طب بالینی است که تظاهرات آن را درد حاد شکمی تا سایکوز متغیر است.

کمبود گلوکز ۶ - فسفات و هیدرژناز: کمبود G6PD وابسته به x، شایع‌ترین نقص آنزیمی بیماری‌زا در انسان است. از نظر بالینی، مستعد همولیز دارویی هستند. ناهمگن‌ترین اختلال ژنتیکی شناخته شده است.

همه جهش‌ها نقطه‌ای هستند، به‌جز حذف‌شدگی داخل چهارچوبی تعداد کمی از کدون‌ها هستند. کمبود G6PD همانند هموگلوبین سلول داسی و تالاسمی، تا حدی در برابر مالاریا محافظت می‌کند. این اختلال زمانی مورد توجه قرار گرفت که، دارو ضدمالاریا پریماکین سبب کم‌خونی همولیتیک در برخی مردان سیاه‌پوست آمریکایی می‌شود. بعداً مشخص شد افراد کمبود G6PD دارند. یکی از فراورده‌های G6PD، NADPH است که منبع اصلی اکی‌والان احیاکننده در RBC است و سلول را در برابر صدمه اکسیداتیو ناشی از بازسازی گلوتاتیون احیا شده محافظت می‌کند. بنابراین داروهای اکسیدکننده مانند پریماکین، باعث همولیز در افراد کمبود G6PD می‌شود.

ترکیبات مسبب دیگر شامل: آنتی‌بیوتیک‌های سولفانامیدی، سولفون‌ها مانند داپسون، نفتالین و ترکیبات دیگر. فاوسیم[1]، کم‌خونی همولیتیک شدید ناشی از خوردن لوبیا پهن[2] ویسیا فابا، به‌علت کمبود G6PD است.

فارماکوژنومیک[3]: حداقل دو جنبه دارد: ۱) طراحی داروهای جدید، شدیداً تحت تأثیر آگاهی از تمام ژن‌ها است. ۲) می‌توان طرح فارکوژنتیک هر فردی را که نامزد دریافت دارو است. ایجاد کرد که ۲ فایده دارد: الف) پاسخ ناخواسته به یک دارو راحتی برون آگاهی از متابولیسم دارو و یا آلل‌های خاص تعدیل‌کننده پاسخ پیش‌بینی می‌کنند. ب) پیدایش طرح SNP فارکوژنتیک، شامل پیش‌بینی کارایی احتمالی دارو در یک فرد قبل تجویز آن، امکان‌پذیر باشد.

درمان بیماری‌های ژنتیکی

وضعیت فعلی درمان بیماری‌های ژنتیکی

بیماری‌های چندعاملی در اکثر موارد، اجزای محیطی و نیز ژنتیکی ناشناخته دارند. در صورت شناخته شدن نقش محیطی، فرصتی برای مداخله مؤثر وجود دارد، مثلاً سیگار عامل محیطی است که مبتلایان به آمفیزم باید از سیگار به‌عنوان عامل محیطی خودداری کنند. چون اسید آمینه مهم متیونین در مکان α_1-AT[4] را اکسیده و توانایی آن در مهار الاستاز را ۲۰۰۰ برابر کاهش می‌دهد. اکثر بیماری‌های دارای توارث پیچیده L درمان طبی یا جراحی قابل درمان هستند مثل دیابت شیرین نوع ۱، درمان جایگزینی انسولین، عوارض را قابل توجه بهبود می‌بخشد. درمان جراحی اختلالات چندعاملی نیز می‌تواند بسیار موفقیت‌آمیز باشد، مثل نقایص مادرزادی قلب، کام‌شکری، لب‌شکری تنگی پیلور.

بیماری‌های تک‌ژنی، متأسفانه فعلاً درمان ناقص دارند. در صورت آگاهی از نقص بیوشیمیایی اساسی، احتمال موفق بودن درمان را بیشتر می‌کند.

وضعیت ناراضی‌کننده فعلی درمان بیماری‌های ژنتیکی، به‌علت عوامل متعددی است:

۱. **ژن شناسایی نشده یا پاتوژنز نامشخص** جایگاه جهش‌یافته در بیش از ۷۵درصد بیماری‌ها، ناشناخته است، مثلاً در pku، مکانیسم افزایش phe به‌خوبی درک نشده.

۲. **آسیب کشنده پیش از تشخیص** بعضی از جهش‌ها در اوایل تکامل اثر می‌کنند یا باعث آسیب برگشت‌ناپذیر قبل از تشخیص می‌شوند. در برخی موارد این مشکلات را درصد وجود تاریخچه خانوادگی یک بیمار ژنتیک یا انجام غربالگری برای شناسایی زوج در حال خطر می‌توان پیش‌بینی کرد. در مورد دوم، درمان قبل تولد، گاهی برای حالات طبی و نیز جراحی امکان‌پذیر است.

۳. **فنوتیپ‌های شدید باید اولین فنوتیپ‌هایی هستند که شناسایی می‌شوند.** معمولاً افراد شدیداً مبتلا که اغلب کمتر به درمان پاسخ می‌دهند در مقایسه با افراد مبتلا خفیف زودتر شناسایی می‌شوند.

ملاحظات خاص در بیماری‌های ژنتیکی

نیاز به ارزیابی درازمدت درمان: در بیماری‌های ژنتیکی احتمالاً بیش از سایر رشته‌های طب، درمانی که ابتدا موفقیت‌آمیزتر است، نهایتاً ناقص شناخته می‌شود. این مشکل ۳ جنبه دارد.

۱. درمان ممکن است در ابتدا موفق باشد و فقط با تحت نظر گرفتن طولانی‌تر نشان داده شود که از جهات جزئی ناکافی است مثل pku که کودکان درمان شده IQ طبیعی دارند و بدون عقب‌ماندگی ذهنی می‌باشد، اما اختلالات اندک در یادگیری و مشکلات رفتاری که کارایی تحصیلی

1. Favism
2. Vicia Faba
3. Pharmacogenomics
4. a1-AT - آنتی‌تریپسین a1

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

آنها را مختل می‌کند. بروز می‌دهند.

۲. متعاقب درمان موفق یک عضو، ممکن است غیرمنتظره در بافت‌هایی به‌علت عدم بقا درازمدت بیمار، پیشتر ابتلا بالینی مشاهده نشده بود، رخ دهد. مثل گالاکتوزومی (فاقد آنزیم GALT[1] و ناتوانی در متابولیزه کردن گالاکتوز و اجزای لاکتوز دارند) شیرخواران مبتلا، معمولاً در بدو تولد طبیعی، اما هفته‌ها بعد مصرف شیر، شروع به بروز مشکلات گوارشی، سیروز کبد و کاتاراکت می‌کنند. در صورت عدم تشخیص، باعث عقب‌افتادگی ذهنی شدید شده و اغلب کشنده است. علی‌رغم درمان دقیق، بانوان مبتلا، نارسایی تخمدان به‌علت تداوم سمیت Gal دارند. مثال دیگر سیستینوز[2] (تجمع سیستین در لیزوزوم‌ها به‌علت نقص در خارج کردن سیستین) که در ابتدا موجب نارسایی کلیه می‌شود، با افزایش سن و پیوند کلیه، دچار کم‌کاری تیروئید، بیماری سلول‌های جزیره‌ای (دیابت) و اختلالات عصبی گوناگون می‌شوند. همچنین در جهش در ژن رتینوبلاستوم، درمان موفقیت‌آمیز تومور چشمی در سال‌های اول، باعث افزایش خطر ابتلا به نوعی بدخیمی مستقل، استئوسارکوم،[3] بعد دهه اول عمر می‌شود.

۳. ممکن است درمانی که در کوتاه‌مدت فاقد عوارض تصور می‌شد، در درازمدت با مشکلات جدی همراه باشد. مثلاً انفوزیون عامل انعقادی در هموفیلی، گاهی موجب ایجاد آنتی‌بادی ضدپروتئین تجویز شده می‌شود و یا تزریق خون در تالاسمی موجب فزونی بار Fe می‌شود.

ناهمگنی ژنتیکی و درمان، برای درمان مناسب، اغلب شناسایی دقیق نقص بیوشیمیایی اساسی مهم است نه این که صرفاً اختلال بیوشیمیایی درمان شود. مثلاً اختلالات PAH و آنزیم‌های متابولیسم بیوپترین، هر دو موجب هیپرفنیل‌آلانینمی می‌شوند، اما درمان این دو نقص کاملاً متفاوت می‌باشد. حتی ممکن است جهش‌های آللیک درمان‌های متفاوت داشته باشند که مثال آن اختلالات متفاوت گلوبین مثل تالاسمی و بیماری سلول داسی است.

افزایش بروز یا پایداری پروتئین با عملکرد جنسی، در تصحیح نقص بیوشیمیایی مؤثر است ولی، افزایش مقدار پروتئین جهش‌یافته فاقد عملکرد باقی‌مانده، هیچ فایده‌ای ندارد در واقع افزایش بروز یک پروتئین جهش‌یافته بدون عملکرد ممکن است وخامت را افزایش دهد؛ چون ممکن است در صورت تداخل با فراورده آلل نرمال یا سایر پروتئین‌ها اثر منفی غالب اعمال کند. انتقال ژن طبیعی، در استئوژنز ناقص درمان آسان‌تری از افراد دارای زنجیره‌های کلاژن غیرطبیعی، از نظر کیفی دارند، چون، سهم مؤثر ژن انتقال یافته در گروه دوم کاهش می‌یابد.

درمان اختلالات متابولیسمی

محدودیت رژیم غذایی، از روش‌های قدیمی و مؤثر در کنترل بیماری‌های ژنتیکی می‌باشد. عیب این روش آن است که نیاز به پذیرش دائمی یک رژیم غذایی محدود شده و اغلب مصنوعی دارد. برای گروهی از بیماران که نقص آنزیمی خفیف دارند (آلل‌های جهش‌یافته نشت‌دار)، اغلب کسر کوچکی از ترکیب مسئول را تحمل کرد؛ بنابراین، محدودیت غذایی کمتر اعمال می‌شود، اگر ماده مغزی ضروری نباشد، می‌توان آن را کلاً از رژیم غذایی حذف کرد. مثل گالاکتوز که بدن برای نیاز کم، از گلوکز استفاده می‌کند. در pku، میزان نقص هوشی، مستقیماً با تأخیر شروع رژیم حاوی phe کم مرتبط است. با حفظ سطح را زیر ۰/۴ میلی‌مول حفظ کنیم، می‌توان به‌طور مؤثر آن را درمان کرد.

جایگزینی[4] فراهم‌سازی متابولیت‌های ضروری، کوفاکتورها، یا هورمون‌هایی که کمبودشان به‌علت نوعی بیماری ژنتیکی است، از لحاظ نظری و عملی آسان می‌باشد. مثل هیپوتیروئیدی مادرزادی که به‌علت انواعی از نقایص تشکیل غده تیروئید با فراورده اصلی آن (تیروکسین) ایجاد می‌شود، را با تجویز تیروکسین در کوتاه‌ترین زمان ممکن بعد تولد آغاز کرد. مثال دیگر، کمبود بیوتینیداز، که جلوی تولید بیوتین از پروتئین‌های بیوتینیله را می‌گیرد، بنابراین شروع تجویز خوراکی پیش از بروز عوارض عصبی جدی، کاملاً تصحیح‌کننده‌است.

منحرف‌سازی[5] کاربرد تقویت شده مسیرهای متابولیسمی جایگزین برای کم کردن غلظت متابولیت مضر است. مثلاً برای درمان اختلالات چرخه اوره کاربرد دارد، در صورت قطع چرخه اوره با نقص آنزیمی مانند کمبود آرژینو سوکسینات سنتتاز یالیاز، هیپرآمونمی ایجاد می‌شود که می‌تواند با محدود کردن پروتئین رژیم غذایی کنترل کرد. با منحرف‌سازی به‌سمت مسیر متابولیمی کم‌اهمیت‌تر و ساخت ترکیبات بی‌ضرر، می‌توان آمونیاک را به سطوح طبیعی کاهش داد. مثل تجویز مقادیر زیاد بنزوات سدیم، که با ترکیب با گلیسین و ایجاد هیپورات از ادرار دفع می‌شود. بنابراین به‌علت افزایش ساخت Gly، آمونیاک مصرف می‌شود.

با منحرف‌سازی کلسترول افزایش یافته به‌سمت ساخت

1. GALT UOPG گالاکتوز – ۱ – فسفات) گالاکتوز – ۱ – فسفات اوریدیل ترانسفراز-GALT)
2. Cystiosis
3. Osteosarcoma
4. Replacement
5. Diversion

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

اسیدهای صفراوی، ژن طبیعی گیرنده لیپوپروتئین با تراکم پایین LDL تحریک شده بنابراین گیرنده‌های کبدی بیشتر برای کلسترول متصل به LDL تولید می‌کند. و چون ۷۰درصد برداشت کلسترول با گیرنده LDL است پس سطح کلسترول کاهش می‌یابد. همچنین برای FH[1]، با تجویز خوراکی رزین‌های غیرقابل جذب (کلستیرامین، کلستیپول) که در روده به اسیدهای صفراوی متصل می‌شود و دفع آنها را افزایش می‌دهد، می‌توان ساخت اسیدهای صفراوی را افزایش داد. گاهی با افزایش بروز آلل طبیعی می‌توان بیماری‌های اتوزوم غالب را درمان کرد. پس در هموزیگوت FH، مؤثر نیست. ولی در افراد هتروزیگوتی که مقداری از عملکرد یکی از دو آلل جهش‌یافته باقی‌مانده باشد، مؤثر می‌باشد.

مهار[2] یا منع متابولیک گاهی برای تغییر دادن اختلالات متابولیسمی خطاهای ذاتی به‌کار می‌رود. در درمان FH اگر ساخت کلسترول کبدی مهار شود، در درمان مؤثر است. استاتین‌ها که مهارکننده‌های رقابتی قوی آنزیم محدودکننده سرعت ساخت کلسترول HMGCOA[3] هستند، سطح کلسترول LDL پلاسما در هتروزیگوت‌ها را عموماً ۴۰ تا ۶۰درصد کاهش می‌دهد؛ در صورت مصرف همراه کلستیراتین اثر هم‌افزایی دیده می‌شود.

تخلیه[4] برای حذف مستقیم، ترکیب تجمع‌یافته مضر، به‌کار می‌رود، هموزیگوت‌های FH به دوز LDL هفته‌ای یک‌بار به مدت ۲ تا ۳ ساعت، که در آن آپولیپوپروتئین B حاوی لیپوپروتئین مثل LDL را خارج می‌کنند؛ به‌خوبی پاسخ می‌دهند.

درمان در سطح پروتئین، تقویت فعالیت از طریق افزایش پایداری پروتئین یا افزایش ظرفیت کاری باقی‌مانده هر مولکول غیرطبیعی، در پروتئین جهش‌یافته با مقداری عملکرد باقی‌مانده، امکان‌پذیر است. در مورد آنزیموپاتی‌ها، بهبود عملکردی که از این روش حاصل می‌شود معمولاً بسیار کم است و در حد چند درصد است ولی همین افزایش اغلب برای بازگردان هموستاز بیوشیمیایی کافی می‌باشد.

تقویت عملکرد پروتئین جهش‌یافته. تجویز مقادیر زیاد کوفاکتور ویتامین آنزیمی که بر اثر جهش مختل شده است، به بهبود اختلالات بیوشیمیایی تعدادی از بیماری‌های متابولیک کمک می‌کند مثلاً در کمبود بیوتینیداز و تجویز بیوتین، در هوموسیستنوری، تجویز پیریدوکسین (VitB۱۲، پیش‌ساز پیریدوکسال فسفات) اثرات درمانی ایجاد می‌کند.

1. FH - هیپرکلسترومی خانوادگی . 183
2. Inhibition
3. HMGCOA - هیدروکسی – ۳ متیل گلوتاریل کوآنزیم آردوکتاز - 3. 185
4. Depletion

جایگزین پروتئین‌ها

برنامه درمانی، تعداد کم بیماری‌هاست که همه آنها بر پروتئین‌هایی که محل اصلی اثرشان پلاسما یا مانع خارج سلولی است، تأثیر می‌گذارند. در هموفیلی، انفوزیون اجزا پلاسما غنی از فاکتور VIII برای توقف حملات خون‌ریزی، نمونه اصلی می‌باشد.

مشکلات آن: دشواری و هزینه تدارک پروتئین کافی برای درمان به دفعات بهینه، تجویز پروتئین به فواصل سازگار بانچه عمر آن، تشکیل Ab خنثی‌کننده در برخی بیماران و آلودگی پروتئین به عوامل خارجی (ویروس).

جایگزینی یک پروتئین خارج سلولی: کمبود آلفایک – آنتی‌تریپسین، مؤثرترین درمانش، تحویل α_1-AT به اپی‌تلیوم ریوی و مایع بینابینی آلوئلی است. می‌توان از انفوزیون وریدی α_1-AT در سطح مهاری مؤثری برای یک هفته یا بیشتری استفاده کرد.

جایگزینی خارج سلولی یک آنزیم داخل سلولی: کمبود آدنوزین دآمیناز (آنزیم مهم متابولیسم پورین، که دآمیناسیون آدنوزین به اینوزین و دزوکسی آدنوزین به دزوکسی اینوزین را کاتالیز می‌کند)، نوعی بیماری اتوزوم مغلوب را که کاملاً ناشی از اختلالاتی در لنفوسیت‌ها هستند ایجاد می‌کند. کمبود ADA از علل کمبود شدید و مرکب یعنی (SCID) است. درمان با، پیوند مغز استخوان از دهنده با HLA سازگار است؛ در غیر این صورت تجویز ADA گاوی که اصلاح شده با کارایی بلا است، انجام می‌شود.

ADA اصلاح شده: با اتصال pEG[5] به ADA گاوی، ایجاد pEG.ADA کرده‌اند. ایمنی ذاتی اندک دارند وارد سلول‌ها نمی‌شود، نیمه‌عمر پلاسمایی طولانی ۳ تا ۶ روز دارد. اصول کلی حاصل از کاربرد آن عبارتند از: ۱) با تغییر شیمی پروتئین‌ها اثربخشی آنها را به‌عنوان راژین‌های دارویی بهبود یابد، بدون مداخله در فعالیت زیستی آنها ۲) آنزیم طبیعی داخل سلولی، می‌تواند به‌طور خارج سلولی مؤثر باشد، به شرطی که سوبسترا در تعادل با مایع خارج سلولی باشد و سلول‌هایی که به آن نیاز دارند، آن را برداشت کنند

جایگزینی پروتئین‌های داخل سلولی؛ آنزیم‌های هدف‌گیری شده در بیماری گوشه (شایع‌ترین اختلال ذخیره‌ای لیزوزمی)، امکان هدایت پلی‌پپتید به‌سمت سلول خاص و بخشی خاص در داخل سلول وجود دارد. به‌علت کمبود آنزیم گلوکز سربروزیداز است. روند ذخیره‌ای ماکروفاژها از گلوکوسربروزیدها، موجب بزرگ شدن واضح کبد و طحال می‌شود. در نهایت، سلول گوشه جایگزین مغز استخوان شد، تولید RBC و پلاکت‌ها را مختل می‌کند، موجب کم‌خونی و ترومبوسیتوپنی، می‌شود. ضایعات استخوانی، باعث درد حمله‌ای، نکروز استخوانی و ابتلا

5. Polyrthylene Glycol

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

شدید می‌شود. به چند دلیل بیماری گوشه مناسب هدف‌گیری پروتئینی است: ۱) چون در اکثر بیماران CNS درگیر نیست، آنزیم فقط باید به دستگاه رتیکولوآندوتلیال محیطی تحویل داده شود. ۲) تنها درمان فعالی، پیوند مغز استخوان است که روش پرخطری است. ۳) آنزیم انسانی به وفور، از پلاسما یا شکل نوترکیب ترشح شده از سلول‌های کشت شده خالص می‌شود.

تعدیل بروز ژن: اگر مقداری از عملکرد پروتئین جهش‌یافته باقی‌مانده باشد، با افزایش مختصر در مقدار mRNA رونویسی شده از جایگاه ژنی درگیر، می‌توان به آثار درمانی دست یافت.

استفاده از بوتیرات در درمان بیماری سلول داسی. القا افزایش سطح HbF، برای مبتلایان سودمند است. چون HbF حامل با کفایت O_2 در زندگی بعد تولد می‌باشد، همچنین پلیمریزه شدن دزوکسی هموگلوبین، توسط HbF مهار می‌شود. با مشاهده این‌که در شیرخواران مادران دیابتی، به‌علت غلظت پلاسمایی زیاد اسید آلفاآمینو – ان‌بوتیریک، بروز ژن گاما با مکانیسم ناشناخته افزایش می‌یابد، اثر بوتیرات در افزایش بروز ژن گولوبین شناخته شد.

اصلاح ژنوم پیکری (سوماتیک) از طریق پیوند: دو مورد استفاده کلی پیوند در درمان بیماری‌های ژنتیکی وجود دارد:

۱. با پیوند سلول‌ها یا اعضا، نسخه‌های نوع وحشی یک ژن را وارد بدن بیمار دارای جهش در آن ژن کرد.
۲. جایگزینی سلول برای جبران عضوی صدمه دیده بر اثر بیماری ژنتیکی است.

پیوند مغز استخوان در بیماری‌های غیرذخیره‌ای. پیوند علاوه بر کاربرد وسیع در درمان سرطان‌ها، درمان انتخابی برای گروه از اختلالات کمبود تک‌ژنی آن مثل SCID است. به‌جز تعداد کمی از بیماری‌ها که هیچ درمان مؤثر ندارند، نقش کمی در درمان بیماری‌های ژنتیکی دارند. مثلاً درمان مرسوم تالاسمی، تزریقات متعدد و شلات کردن آهن می‌باشد، ولی نتایج عالی پیوند مغز استخوان در مبتلایان زیر ۱۶ سال دیده شده است.

پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز از خون جفت. سلول‌های بنیادی دو ویژگی دارند: ۱) تزاید یافته و انواع سلولی تمایزیافته بافت را می‌سازند ۲) بعد گرفتن پیوند، خودتجدیدکنندگی را تا آخر عمر ادامه می‌دهند. کاربرد خون جفتی به‌عنوان منبع سلول‌های بنیادی خون‌ساز، سه مزیت واضح بر مغز استخوان دارد: ۱) تحمل خون جفتی ناسازگار از نظر بافتی بهتر از سلول‌های دهنده آلوژن، برای فرد گیرنده است. ۲) در دسترس بودن گسترده خون جفتی، همراه با افزایش تحمل سلول‌های دهنده ناسازگار از نظر بافتی، تعداد دهنده‌های بالقوه برای هر گیرنده را واضحاً افزایش می‌دهد. ۳) خطر بیماری پیوند علیه میزبان، به میزان چشم‌گیر کاهش می‌یابد.

پیوند مغز استخوان در بیماری‌های ذخیره‌ای لیزوزومی: سلول پیوندی، منبعی از آنزیم‌های لیزوزومی هستند، که قابل انتقال به سلول‌های دیگر از طریق مایع خارج سلولی هستند. سیستم فاگوسیت تک‌هسته‌ای در اکثر بافت‌ها، از سلول‌های بنیادی مغز استخوان مشتق می‌شود، لذا بعد پیوند مغز استخوان، منشأ این سیستم در تمام بدن از فرد دهنده است. مثلاً منشأ مغز استخوانی سلول‌های میکروگلیال دور عروقی مغز، ممکن است اصلاح اختلالات دستگاه عصبی بر اثر پیوند مغز استخوان در برخی اختلالات ذخیره‌ای را توجیه کند.

حتی پیوند مغز استخوان، اختلالات احشایی، بسیاری بیماری‌های ذخیره‌ای را اصلاح یا کم می‌کنند، انتقال آنزیم در مبتلایان به گوشه، تأخیر رشد، درد استخوانی، بزرگی طحال آنها را اصلاح می‌کند. در مورد سندرم هورلر، پیوند مغز استخوان، اختلالات اسکلتی را اصلاح نمی‌کند ولی اندازه کبد، طحال و قلب را کاهش داده یا طبیعی می‌کند و انسداد راه هوایی فوقانی، تحرک مفاصل، کدورت قرینه را بهبود می‌بخشد. مفیدترین پیامدش، اثر این درمان بر مغز است و نوعی اثر مقدار ژن در مغز استخوان تظاهر می‌کند، کودکانی که سلول‌هایی از دهندگان طبیعی هموزیگوت دریافت می‌کنند، ظاهراً به احتمال بیشتری نسبت به گیرندگان سلول‌های دهنده هتروزیگوت، هوش کاملاً طبیعی خود را حفظ می‌نمایند. همچنین L پیوند مغز استخوان، جلوی اختلال دیررس لکودیستروفی سلول گلوبوئید (اختلال تحلیل‌برنده ماده سفید) گرفته می‌شود و لرزش‌ها، آتاکسی، ناهماهنگی حرکتی، اختلالات دیگر بهبود یافته یا طبیعی می‌شود.

پیوند کبد: برای بعضی بیماری‌های متابولیسمی کبد، درمان انتخابی محسوب می‌شود. مثلاً، بیماری مزمن کبدی مرتبط با فیبروزکیستیک و کمبود α_1-AT را صرفاً با پیوند کبد درمان می‌کنند.

دو مشکل پیوند: ۱) مرگ و میر زیاد بعد پیوند و ابتلا و ناتوانی ناشی از اضافه شدن عفونت به‌علت نیاز به سرکوب ایمنی و بیماری پیوند علیه میزبان می‌باشد. ۲) محدود بودن تعداد اعضای موجود است.

راه‌حلی که می‌تواند بسیاری از مشکلات مربوط به پیوند آلوژن را حل کند، ترکیب سلول‌های بنیادی و ژن‌درمانی است. با کشت سلول‌های بنیادی بیمار در خارج بدن و وارد کردن ژن موردنظر به آن و برگرداندن آن به بدن بیمار، قابل انجام می‌باشد.

ژن‌درمانی

تکنولوژی DNA نوترکیب، اصلاح بیماری‌های ژنتیکی را در بنیادی‌ترین سطح، یعنی ژن، امکان‌پذیر ساخته است. هدف ژن‌درمانی،

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

بهبود تندرستی بیمار از طریق اصلاح فنوتیپ جهش‌یافته می‌باشد، احتمال این است که هرگونه تلاش برای وارد کردن نسخه طبیعی ژن به رده زاینده، خطر وارد کردن جهش جدید دارد.

وارد کردن یک ژن به داخل سلول‌های پیکری ممکن است به ۳ منظور لازم باشد.

۱. برای جبران ژن جهش‌یافته سلولی از نوع از دست دهنده عملکرد، مثل سطح phe در pku – (در این مورد ژن یا ژن‌های جهش‌یافته بیمار در محل باقی می‌مانند). در این موارد ممکن است مهم نباشد که ژن به چه قسمتی از ژنوم سلول، انتقال داده می‌شود برای این‌که محصول ژن انتقالی در سلولی که به آن وارد شده است دارای عملکرد باشد، باید به کوفاکتورها یا سایر مولکول‌های ضروری دسترسی داشته باشد مثلاً اگر آنزیم به سلول‌های مغز استخوان یا عضله وارد شده است، باید کوفاکتور آن یعنی BH_4 به‌صورت خوراکی تجویز شود تا دسترسی این سلول‌ها که در حالت طبیعی BH_4 سنتز نمی‌کنند، قرار گیرد.

۲. برای جایگزینی یا غیرفعال کردن ژن جهش‌یافته غالب که فراورده غیرطبیعی آن موجب بیماری (عموماً غالب) می‌شود، انجام داد. جایگزینی تمام یا بخشی از ژن جهش‌یافته در جایگاه ژنی طبیعی، به مراتب دشوارتر از این روش مثلاً برای جایگزینی ژن بیماری هانتینگتون که حاوی تکرار CAG گسترش یافته یا حداقل قسمت اعظم خود گسترش CAG بسط یافته است، لازم می‌باشد. از طرف دیگر، این نوع جراحی ژن، با تعبیر یا تجویز RNA جهش‌یافته به‌جای ژن کدکننده آن قابل انجام است.

۳. گسترده‌ترین کاربرد احتمالی، رسیدن به اثری فارماکولوژیک برای مقابله با آثار یک ژن یا ژن‌های جهش‌یافته سلولی یا مقابله با پاتوژنز بیماری به طرق دیگر است. مثلاً مبتلایان به سرطان احتمالاً از این استراتژی سود می‌برند.

سلول هدف

مناسب این است که، نیمه‌عمر طولانی در بدن داشته باشد یا قابلیت همانندسازی زیادی داشته باشد، تا اثر زیستی انتقال ژن، دارای دوام مفید باشد. در حال حاضر مغز استخوان تنها بافتی است که می‌توان از سلول‌های بنیادی یا اجدادی به‌عنوان گیرنده‌های ژن‌های انتقال یافته استفاده کرد، انتقال مغز استخوان، مناسب برای بیماری‌های درگیرکننده سلول‌های خونی (تالاسمی و سلول داسی) و هم برای بیماری‌های دیگر که سیستم خونی را گرفتار نمی‌کنند، به‌کار می‌رود. در مورد اخیر، سوبسترا توسط گردش خون به آنزیم در مغز استخوان تحویل داده می‌شود و فراورده را نیز خارج می‌شود.

در مورد سلول‌هایی که قادر به تقسیم وسیع در محیط کشت و سپس کاشت مجدد در بدن بیمار نیستند یا سلول‌هایی که فاقد سلول‌های بنیادی یا اجدادی قابل شناسایی در حیوان بالغ است، باید از روش‌های دیگری استفاده کرد. وارد کردن مستقیم ژن به داخل سلول‌های هدف در بدن جاندار، در مورد بسیاری انواع سلولی مانند سلول‌های کبد وی و عضلانی نشان داده شده است. سلول هدف همچنین باید پروتئین‌ها یا لیگاندهای دیگر لازم برای فعالیت زیستی پلی‌پپتید را نیز فراهم کند.

روش‌های انتقال ژن

اول، شامل وارد کردن ژن به داخل سلول‌های کشت داده شده از بیمار در خارج بدن و سپس وارد کردن سلول، به بدن بیمار پس از انتقال ژن است. دوم، ژن را مستقیماً به داخل بافت یا مایع خارج سلولی موردنظر (که ژن از آن به‌طور انتخابی توسط سلول‌های هدف برداشته می‌شود) تزریق می‌کنند. این نوع هدف‌گیری، معمولاً با تغییر دادن پوشش یک ناقل ویروسی به‌طوری که فقط سلول‌های طراحی شده به ذرات ویروسی اتصال یابند، صورت می‌گیرد.

انتقال DNA به داخل سلول: ناقل‌های ویروسی

پرکاربردترین رده‌های آنها، رتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها و ویروس‌های مرتبط با آدنوویروس مشتق می‌شوند. پرمصرف‌ترین گروه‌های ناقل، از رتروویروس‌ها مشتق می‌شود. که ویروس‌های RNAدار ساده‌ای با صرفاً سه ژن ساختمانی هستند. پس می‌توان این ژن‌ها را با ژن دیگر جایگزین کرد. مزایای ناقل ویروسی این است که، عملاً قادرند وارد هر سلولی در جمعیت هدف شوند. و این‌که برای سلول غیرسمی‌اند، تعداد کمی از نسخه‌های DNA ویروسی وارد ژنوم میزبان می‌شود، DNA وارد شده پایدار می‌باشد؛ ناقل‌های ویروسی می‌توانند قطعات نسبتاً بزرگی از DNA اضافه شده را که برای جا دادن تعداد زیادی ژن انتقالی کافی است. در خود جای دهند. به هر حال آنتی‌ویروس‌ها (رده‌ای از رتروویروس‌ها)، ممکن است بتوانند DNA خود را در بسیاری از سلول‌های دارای تقسیم آهسته یا بدون تقسیم، از جمله نورون‌ها جای دهند. برتری ناقل‌های آدنوویروس در این است که در تیتر بالا به‌دست می‌آید، بنابراین انواع گسترده‌ای از سلول را آلوده کرده و می‌توانند قطعات ۳۵–۳۰ کیلوبازی را در خود جای دهند.

- انکورترووویروس‌ها ← RNAدار ← ادغام CDNA به درون ژنوم میزبان
- لنتی ویروس ← شامل HIV ← ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را آلوده می‌کنند.
- آدنوویروس‌ها ← آلوده کردن دامنه وسیعی از سلول‌ها –

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

	انکورتروویروس	آدنوویروس	AAV	لنتی ویروس	هرپس ویروسی	لیپوزوم
Maximum insent size	7Kb	36Kb	5Kb	7Kb	20Kb	Unlimited
Chromosal integration	بله	نه	نه/بله	بله	نه	نه
Duration of experession	کوتاه	کوتاه	بلند	بلند	کوتاه	کوتاه
Host immune response	Unlimited	Possible	Possible	Unlimited	Possible	هیچ
Safty	Possibility of insertional mutagenesis	Toxicity	Toxicity	Possibility of insertional mutagenesis	Toxicity	هیچ

درمان بیماری‌های تنفسی – وارد نشدن به ژنوم میزبان

- AAV ← غیربیماری‌زا ← ویروس کمکی – ورود به ژنوم میزبان
- هرپس ← نورونزوپیک – اثر سمی روی سیستم عصبی – پاسخ ایمنی علیه آنها – عدم ورود به ژنوم میزبان

ناقل‌های غیرویروسی اساساً جذاب‌اند، زیرا فاقد مخاطرات زیستی هستند. تهیه‌شان حداقل از نظر تئوری، راحت‌تر است.

۴ نوع کلی دارند: ۱) DNA بدون پوشش مثل CDNA با عناصر تنظیم‌کننده در یک پلاسمید. ۲) DNA بسته‌بندی شده در لیپوزوم‌ها، یک دو لایه لیپیدی پیوسته که حجمی‌هایی را در بر می‌گیرد. ۳) کونژوگه‌های پروتئین DNA که در آن، DNA با پروتئین مجموعه‌ای تشکیل می‌دهد و این پروتئین ورود مجموعه به داخل سلول یا بخش‌های اجزا سلولی را تسهیل می‌کند. ۴) کروموزوم‌های مصنوعی، که در آنها حداقل اجزای دارای عملکرد یک کروموزوم طبیعی را با CDNA مورد نظر همراه با عناصر تنظیم‌کننده مناسب ترکیب می‌کنند.

مشکلات اصلی ناقل‌های غیرویروسی از ۲ جهت است: ۱) DNA واردشده به‌وسیله ناقل معمولاً توسط لیپوزوم هابر داشته و تجزیه می‌شود و DNA فرار کرده از این سرنوشت، به‌طور کارایی توسط هسته برداشته نمی‌شود به‌علاوه، هریک از سیستم‌های غیرویروسی مشکلات خاص خود را دارند. مثلاً تحویل بدون پوشش بسیار ناکارآمد است، هرچند اگر بتوان آن را مستقیماً به داخل بافت مورد نظر تزریق کرد و هنگامی که فقط یک اثر گذرا مورد نیاز است، می‌تواند مفید واقع شود (مثلاً در درمان سرطان‌ها). ۲) هدف‌گیری لیپوزوم‌ها به‌سمت بافت مورد نظر مشکل است و طراحی و ساخت کروموزوم‌های مصنوعی در ابتدای راه است. اگر بتوان مستقیم به داخل بافت‌های موردنظر تزریق کرد و اگر صرفاً اثرگذاری لازم باشد، ممکن است بسیار مفید باشد.

خطرات ژن‌درمانی به سه نوع کلی تقسیم می‌شود: ۱) بیمار می‌تواند واکنش نامطلوبی به ناقل یا ژن انتقال یافته بدهد (بیمار ظاهراً با واکنش ناخواسته به ناقل آدنوویروسی تزریق شده، فوت کرد. ۲) ژن انتقال یافته، در DNA بیمار جای می‌گیرد و پروتوانکوژنی را فعال یا یک ژن سرکوب‌کننده تومور را غیرفعال می‌کند که احتمالاً موجب بدخیمی می‌شود. ۳) این است که فعال شدن دخولی بتواند انسجام یک ژن ضروری را از بین برد، زیرا این جهش‌های کشنده نادرند و صرفاً سلول‌های منفرد را می‌کشند، در کل اهمیت زیادی ندارند. یک استثنا این عبارت، در مورد رده زاینده صادق است: درج داخل یک ژن در رده زاینده می‌تواند نوعی جهش بیماری‌زای غالب ایجاد کند.

تعداد زیادی از اختلالات تک‌ژنی کاندید ژن‌درمانی هستند، شامل اختلالات خون‌سازی مانند تالاسمی، هموفیلی و انواع گوناگون کمبود ایمنی و نیز اختلالاتی مانند pku، اختلالات چرخه اوره، FH و کمبود α_1-AT که هریک بر پروتئین‌هایی ساخته‌شده در کبد مؤثرند.

SCID-X1 به‌علت کمبود گیرنده اینترکولینی (به‌علت جهش در ژن وابسته به x کدکننده زیرواحد گیرنده سیتوکین) است، که باعث بلوک زودهنگام رشد، بقا، تمایز لنفوسیت‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود، سلول‌های بنیادی مغز استخوان را در محیط کشت، با ناقل رتروویروسی که CDNA زیرواحد cγ را بروز می‌داد، آلوده کردند، بنابراین پیام‌های بقا به اجداد سلول‌های T و پیام‌های تزایدی به اجداد لنفوسیت‌های NK می‌فرستد.

هموفیلی B اختلال خون‌ریزی‌دهنده وابسته به x به‌علت جهش در ژن عامل x۱ انعقادی (پیش‌آنزیم لازم برای ایجاد لخته فیبرینی) است. میزان x۱ در گردش باید بالای ۱درصد باشد. اگر کمتر از ۱درصد باشد هموفیلی شدید و اگر بین ۱ تا ۵درصد باشد هموفیلی خفیف است. انفوزیون عادی عامل انعقادی تغلیظ شده برای حفظ سطح درصد عامل x۱. جلو بسیاری عوارض خون‌ریزی مانند

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

صدمه مفصلی را می‌گیرد. ژن‌درمانی با تزریق نوعی ناقل ویروسی مرتبط با آدنوویروس و حاوی عامل x۱ به داخل عضله اسکلتی، سبب افزایش بسیار کم سطح عامل x۱ به حدود ۱درصد در یک بیمار و حتی کمتر از این مقدار در بیمار دیگر شد.

دیستروفی عضلانی دوشن مشکل خاص اندازه CDNA دیستروفین کدکننده پروتئین است. به قدری بزرگ است، که نمی‌توان آن را در نسل معنی ناقل‌های رتروویروس جا دارد. بیمار مبتلا به دیستروفی عضلانی بکر خفیف به حدی که بتواند در ۶۵ سالگی رانندگی کند، مطرح‌کننده آن است که امکان دارد استفاده از کل ناحیه کدکننده دیستروفین برای انتقال ژن لازم نباشد. دشواری اصلی دیگر در مورد هر گونه درمان با انتقال ژن برای DMD، نیاز به قرار دادن آن در داخل بخش قابل توجهی از توده عضله اسکلتی است.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۱ ژنتیک سیستم ایمنی

مکانیسم‌های دفاعی سیستم ایمنی را به ۲ گروه اصلی تقسیم می‌کنیم: ایمنی ذاتی شامل تعدادی از سیستم‌های غیراختصاصی که برای فعال شدن به برخورد قبلی با عوامل عفونی نیاز ندارند و ایمنی اختصاصی اکتسابی یا ایمنی تطبیقی شامل یک پاسخ ایمنی جور شده (براساس آنتی‌ژن) است که می‌تواند بعد از قرارگیری در معرض عوامل عفونی به‌کار بیفتد. هر دو نوع ایمنی (ذاتی – اکتسابی) شامل هم ایمنی هومورال که با عوامل خارج سلولی مبارزه می‌کند و هم ایمنی با واسطه سلول‌ها است که علیه عفونت‌های داخل سلولی می‌جنگد.

انواع ایمنی ذاتی

اولین سد دفاعی در مقابل عفونت یک سد مکانیکی است. پوست به‌عنوان یک سد نفوذپذیری عمل می‌کند. همچنین pH اسیدی عرق برای رشد باکتری نقش مهاری دارد. موکوس پوشاننده مجاری گوارشی و تنفسی محافظت‌کننده می‌باشد. حرکات مژه‌ای در مجاری تنفسی و لیزوزوم اشک از دیگر مواردند.

ایمنی ذاتی سلولی

دو نوع سلول مهم که در اثر حمله میکروارگانیسم به بدن فعال می‌شوند نوتروفیل و ماکروفاژ هستند. فعال‌سازی ماکروفاژ باعث تحریک فرایند التهاب از طریق رهاسازی واسطه‌های التهابی می‌شود. همچنین در اثر ادغام فاگوزوم و لیزوزوم ماکروفاژ میکروارگانیسم فاگوسیت شده در معرض پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسی نابود می‌شود.

- یک جزء کلیدی ایمنی ذاتی سلولی گیرنده شبه‌تال (TLR) است. در انسان ۱۰ نوع TLR وجود دارد که هریک مسئول شناسایی یک دسته اختصاصی از الگوی مولکولی مرتبط با پاتوژن است.

کشتن میکروب‌های خارج سلولی به‌واسطه لنفوسیت‌های کشنده طبیعی از دیگر رویکرد ایمنی ذاتی می‌باشد.

ایمنی ذاتی هومورال

چندین فاکتور محلول در ایمنی هومورال نقش دارند، آنها با محدود کردن گسترش میکروارگانیسم‌های عفونی، آسیب بافتی را به حداقل می‌رسانند. این فاکتورها پروتئین فاز حاد نامیده می‌شوند و شامل پروتئین واکنش‌گر C، پروتئین‌های متصل‌شونده به مانوز و جزء P آمیلوئیدی سرم هستند.

علاوه بر این پروتئین، اینترفرون آلفا و بتا توسط سلول آلوده به ویروس ساخته و ترشح می‌شود. اینترفرون به‌وسیله کاهش پایداری mRNA و اختلال در ترجمه باعث اختلال در همانندسازی ویروس می‌شود.

سیستم پروتئینی سوم کمپلمان می‌باشد که نقش اصلی آن اپسونیزه کردن پاتوژن است. این سیستم از طریق به‌کارگیری سلول‌های التهابی و ایجاد کمپلکس حمله به غشا باعث از بین بردن عوامل بیماری‌زا می‌شود.

ایمنی اکتسابی اختصاصی هومورال

میانجی اصلی این ایمنی ایمونوگلوبولین‌ها یا آنتی‌بادی هستند. سلول بالغ تولیدکننده، آنتی‌بادی پلاسماسل می‌باشد.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

ایمنی اکتسابی اختصاصی سلولی

سلول اصلی این ایمنی لنفوسیت‌های تمایزیافته و بالغ شده در تیموس است. لنفوسیت‌های T دارای گیرنده‌های اختصاصی بر روی سطح خود می‌باشند که به آنها گیرنده‌های آنتی‌ژنی سطح سلول‌های T گفته می‌شود که کارش اتصال به MHC سطح سلول‌های آلوده شده است.

کمپلکس اصلی سازگاری بافتی

MHC، مجموعه بزرگی از ژن‌های واقع روی بازو کوتاه کروموزوم ۶ است. براساس تفاوت‌های ساختمانی و عملکردی، در سه دسته قرار دارند. ژن‌های HLA رده I و II، پروتئین‌های سطح سلولی را کد می‌کنند که نقش مهمی در شروع پاسخ ایمنی به‌طور اختصاص در عرضه Ag به لنفوسیت‌های T کمکی CD^{+4} و لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک CD^{+8} دارند.

HLA رده I، Agهایی را که بخشی از انتگرال غشا پلاسمایی سلول‌های هسته‌دار هستند، را کد می‌کنند. شامل دو زیرواحد پلی‌پپتیدی، زنجیره سنگین متغیر کدشده در داخل MHC و پلی‌پپتید غیرچندشکل β_2 میکروگلوبولین که توسط ژنی خارج MHC، روی کروموزوم ۱۵ کد می‌شود، است. Agهای پپتیدی، پروتئین‌های داخل سلولی را به سلول‌های T سیتوتوکسیک آشکار می‌کند. ژن‌هایش HLA-A، HLA-B ، HLA-C است.

جایگاه رده II، مرکب از چندین ناحیه کوچک است که Agهای سطحی سلول مانند HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP و نیز سایر پروتئین‌های چندشکل مانند LMP و TAP را که مولکول‌های سطح سلولی نیستند، اما پردازش Agها به پپتیدهایی برای ارائه به سلول‌های ایمنی دخیل‌اند، در بر می‌گیرد. عمدتاً روی لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T فعال شده بروز می‌کنند اما تحت شرایط روی انواع دیگر سلول‌ها هم بروز می‌کنند. هر مولکول کلاسیک هترودیمر شامل زیرواحدهای α و β که هر دو توسط MHC کد می‌شود. هترودایمرهای کلاس که در ریتکولوم آندوپلاسمیک سنتز شده است و به داخل آندوزوم‌ها ترشح می‌شوند، متصل به پروتئین Ii هیترودایمر برای اتصال به Agهای پپتیدی در آندوزوم (با منشأ پروتئین‌های آندوسیتوز شده) باید از Ii جدا شود. عرضه Agهای پپتیدی واقع در داخل آندوزوم‌ها را که در اصل مشتق از پروتئین‌های آندوسیتوز شده به وجود آمده بودند را انجام می‌دهند.

ژن‌های رده III، ژن‌های HLA نیستند، بلکه شامل ژن‌هایی برای پروتئین‌های سرمی چندشکلی و گیرنده‌های غشایی درگیر در عملکرد ایمنی مانند عامل Bf بروپردین و پروتئین‌های C۲، C۴ کمپلمان است. تعداد جایگاه‌های ژنی که داخل MHC یا ژن‌های HLA پیوستگی دارد اما ارتباط عملکردی ندارد شامل: ژن‌هایی برای عوامل نکروز تومور و نیز ژن‌های دیگری که در صورت معیوب بودن موجب بیماری می‌شوند، مثل ژن ۲۱ هیدروکسیلاز دخیل در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و ژن هماکروماتوز (بیماری کبدی ناشی از افزایش بار Fe)، است.

چندشکلی و توارث هاپلوتیپ‌های HLA

سیستم HLA فوق‌العاده چندشکل است. سیستم مرسوم نامگذاری HLA، آلل‌های گوناگون بر پایه واکنش با تعدادی آنتی‌سرم به‌دست آمده از خانم‌های چندزایی که به‌طور طبیعی آنتی‌بادی بر ضد Agهای HLA پدری بروزیافته در جنین پیدا کرده بودند، از یکدیگر افتراق داده شدند. آلل‌های HLA سرمی تعیین شده از دو یا بیش از دو آلل تشکیل شده‌اند. چون انواع توالی DNA در آنها یافت شده است. MHC شامل گروهی از چندشکل‌ترین ژن‌ها در ژنوم می‌باشد؛ تعداد زیاد چندشکلی‌ها موجب ایجاد انواع ساختمانی و پروتئین‌های سطح سلولی می‌شوند که در دفاع ایمنی نقش مهم دارند.

آلل‌های HLA به‌صورت هاپلوتیپ منتقل می‌شوند چون پیوستگی زیادی با هم دارند. این آلل‌ها همتراز هستند؛ هر والد هر دو هاپلوتیپ را بروز می‌دهد.

ارتباط HLA با بیماری‌ها

اکثر اختلالات مرتبط با HLA خودایمن هستند، یعنی با نوع پاسخ ایمن غیرطبیعی که ضد یک یا بیش از یک Ag خود است، مرتبط می‌باشد. مثلاً ارتباط قوی بین HLA-B۲۷ و اسپوندیلیت انکیلوژان[1] (بیماری التهابی مزمن ستون فقرات و مفاصل ساکروایلیاک است) وجود دارد. خطر نسبی ابتلا به این بیماری در افرادی که HLA-B۲۷ دارند، ۱۵۰ برابر افراد فاقد این هاپلوتیپ است. سندرم رایتر،[2] نیز ارتباط قوی با B۲۷ Ag دارد.

در موارد دیگر، ارتباط بین آلل یا هاپلوتیپ خاص HLA و بیماری، ناشی از عدم تعادل پیوستگی بین برخی آلل‌های MHC و جهش‌هایی در ژن‌های پیوسته در داخل مجموعه MHC است، مثلاً اختلال اتوزوم مغلوب هیپرپلازی مادرزادی آدرنال به‌علت کمبود ۲۱ – هیدروکسیلاز و هماکروماتوز اولیه، ناشی از جهش در ژن‌های واقع در داخل MHC می‌باشد (هماکروماتوز اولیه با HLA-A_3 در ارتباط است).

در مواردی هم، مشخص نیست هاپلوتیپ خاص HLA، به‌علت تنوع در پاسخ ایمنی یا به‌علت عدم تعادل پیوستگی است. به‌طور

1. Onkylosing Spondylitis
2. Riter Syndrome

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

مثال ارتباط بین نارکولپسی و HLA-DQ۶ (قوی‌ترین ارتباط شناخته شده بین HLA و بیماری) است.

نسبت احتمال نارکولپسی، در افراد با HLA-DQ۶ در مقایسه با افراد فاقد HLA-DQ۶، ۴۰درصد می‌باشد.

شواهد نشان می‌دهد که ژن‌های HLA به‌تنهایی مسئول بیماری‌های خاص نیستند، اما در عوض امکان دارد به سادگی همراه با سایر عوامل ژنتیکی یا محیطی، در ایجاد استعداد ابتلا به بیماری نقش داشته باشد. ارتباط بین دیابت شیرین وابسته به انسولین و تغییر یک اسید آمینه در یکی از قلمروهای خارجی زنجیره بتای HLA-DQ۶ است.

ایمونوگلوبین

آنتی‌بادی‌ها، ایمونوگلوبولین‌هایی هستند که در پاسخ به تحریک Ag خارجی ساخته شده و آن را شناسایی کرده و یا اتصال به آن حذفش را آسان می‌کند. خاصیت منحصربه‌فرد Ig[1]، نوترکیبی پیکری[2]، پیرایش توالی‌های DNA در سلول‌های پیش‌ساز لنفوسیتی، برای بازآرایی ژن‌ها جهت ایجاد تنوع است. Ab به دو شکل می‌باشد: ۱) متصل به غشا لنفوسیت، ۲) محلول یا ترشح (نوع ترشحی، توسط پلاسماسل که حاصل تزاید و بلوغ لنفوسیت‌های B هستند، ترشح می‌شوند). فعال شدن سلول B، با تعامل بین Ag خاص و یک مولکول Ab محلول روی غشا سلول آغاز می‌شود و باعث گسترش دودمان و تمایز Bcellها همراه با تشکیل بعدی پلاسماسل‌ها و سلول B خاطره‌ای که قادر به پاسخ‌دهی سریع و قوی توسط همان Ag است، می‌شود.

ساختمان و تنوع Ig

هر انسانی می‌تواند گنجینه‌ای از حدوداً ۱۰ آنتی‌بادی مختلف را تولید کند، درحالی‌که ژنوم مرکب از صرفاً ۶×۱۰^{۹} جفت باز DNA است. Abها در رده زاینده توسط تعداد نسبتاً کمی ژن ایجاد می‌شوند و این ژن‌ها طی تکامل Bcell، تحت روند بازآرایی پیکری و جهش پیکری، تنوع عظیمی را مقدور می‌سازند. این تعداد عظیم Ab، مکانیسمی برای محافظت در برابر گروه بزرگی از عوامل عفونی محیطی، ترکیبات سمی و سلول‌های بدخیم خودی است.

مولکول‌های Ig، شامل چهار زنجیره پلی‌پپتیدی (دو زنجیره سنگین (H) و دو زنجیره سبک (L)) است که به‌وسیله پیوندهای دی‌سولفیدی کنار هم نگه داشته شده‌اند. پیوندهای دی‌سولفیدی داخل زنجیره‌ای، هر زنجیره را به گروهی از قلمروهای همولوگ تقسیم می‌کنند. زنجیره‌های H، بر پایه تفاوت ساختمانی انتهای کربوکسیلی به ۵ ایزوتوپ γ، α، μ، δ، ε تقسیم می‌کنند. پس Igهای مربوطه را IgG، IgA، IgM، IgD، IgE می‌نامند. رده‌های مختلف Ig، از نظر عملکرد و ساختمان متفاوتند، زنجیره‌های L، شامل دو نوع κ و λ هستند، اما هر دو نوع با هم در یک Ab وجود ندارند.

انحصار ایزوتیپی[3] یعنی این‌که Ab تولیدشده به‌وسیله یک Bcell، حاوی یک ایزوتیپ زنجیره H و یک زیر نوع زنجیره L، است. هر زنجیره H و L در یک Ig، از دو قطعه نواحی ثابت (C) و متغیر (V) تشکیل شده‌اند. ناحیه C که رده Ig را تعیین می‌کند، در انتها کربوکسیلی است و توالی اسید آمینه‌ای آن در بین Igهای همان رده، حفظ می‌شود. ناحیه V، در انتهای آمینی است و ایجاد تنوع زیادی در بین Abهای مختلف می‌کند، محل اتصال به Ag را تشکیل می‌دهند.

ژن‌های کدکننده زنجیره H و هر دو زنجیره L، در سه ناحیه کروموزومی غیرپیوسته واقع شده‌اند، زنجیر Lκ روی کروموزوم ۲PB، L_{λ} روی کروموزوم ۲۲q۱۱ و هر ۵ ایزوتوپ زنجیره H روی ۱۴q۳۲.

زنجیره‌های سبک κ و λ دارای ۱۰۰ ژن متغیر (V) و ۵ قطعه اتصالی (J) هستند ولی برای n هستند. κ یک ژن منفرد برای قلمرو و ثابت دارد ولی λ شش ژن قادر به کد قلمرو ثابت زنجیره L دارند.

زنجیره‌های سنگین دارای ۳ قلمرو در ناحیه متغیر هستند، ۲۰ ژن قطعه متغیر (V) و ۱ ژن قطعه اتصالی (J) و بیش از ۲۰۰ ژن قطعه متنوع (D)، هستند.

تنوع Ab از طریق چندین مکانیسم مولکولی ایجاد می‌شود از جمله: ۱) احتمال جفت شدن هریک از ایزوتیپ‌های زنجیره سنگین و زیر نوع‌های زنجیره سبک، ۲) در دسترس بودن ژن‌های مختلف J, D, V، ۳) تنوع پیوستگاهی که بر اثر اتصال غیردقیق و درجشدگی تصادفی نوکلئوتیدها بین عناصر J V یا J, D در طی فرایند بازآرایی. ۴) میزان بالای جهش پیکری در داخل قطعات ناحیه V، برای افزایش میل ترکیبی Ab به Agهای آن.

گیرنده آنتی‌ژنی سلول T

TCR، بیانگر آنالوگ Ig متصل به غشا سلول‌های B در سلول T است. نوعی گلیکوپروتئین هترودیمر ورای غشایی[4] بسیار متغیر می‌باشد که در شناسایی Ag و ایجاد فعالیت سلول‌های T کمکی یا سرکوب‌گر نقش ایفا می‌کند. هیچ شکل محلولی ندارد. از نظر ساختمانی، TCR مشابه Ig است، تمام زنجیره‌ها دارای ۲ بخش V, C هستند که بخش‌های V بر اثر مرتب شدن قطعات J, D,

1. ایمنوگلوبین
2. Somatic Rearrangement
3. Isotypic Exclusin
4. Transmembrane

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

V به وجود می‌آیند. تفاوت مهم TCR, Ab، این است که وجود مولکول‌های MHC در شناسایی Ag توسط سلول‌های T ضروری است. بنابراین TCR روی Tcell یک فرد، برای ترکیب پپتید آنتی‌پردازش شده و Agهای MHC سطحی (رده I یا II) خود فرد اختصاصی می‌باشد. این پدیده محدودیت به MHC[1] نامیده می‌شود. در حدود هفته ۹ بارداری در انسان، پیش‌سازهای Tcell، هترودیمرهای زنجیره‌های گاما و دلتای TCR را بروز می‌دهند. ظرف ۱ تا ۲ هفته بروز Ig، به سطوح مراتب کمتری کاهش یافته و T cell بالغ که هترودیمرهای زنجیره را روی سطح خود حمل می‌کنند ظاهر می‌شوند، همانند ژن‌های Ig، نوترکیبی عناصر متعدد رده زاینده، عدم دقت در اتصال و احتمال ترکیبات زنجیره‌های گوناگون، تنوع شدیدی در ژن‌های TCR ایجاد می‌کنند ولی برخلاف Iγ، به هر حال ایجاد TCR شامل بروز جهش‌های پیکری است. حتی بدون جهش‌های پیکری، تنوع پیوستگاهی به مراتب بیشتری در ژن‌های TCR به‌علت درج‌شدگی نوکلئوتیدهای اضافی در پیوستگاهای Vj و VDj وجود دارد. وجود ۱۶۱۰ گیرنده مختلف دارای αβ و 10^{18} گیرنده مختلف دارای γδ برای Tcell، محتمل است. بازآرایی پیکری که در طی تکامل B، Tcell رخ می‌دهد، همراه با میزان زیاد جهش‌های پیکری در Bcell پاسخ‌دهنده به یک Ag، صرفاً در مجموعه‌های ژنی TCR، Ig به‌ترتیب در رده‌های سلولی T ، B رخ می‌دهد.

اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی

جهش ژن کدکننده زیرواحد گاما از گیرنده اینترلوکین ۲ در کمبود شدید و مرکب ایمنی وابسته به x، جهش در ژن RAG۱ و RAG۲ که رکومبنیازهای مسئول بازآرایی DNA پیکری در تکامل T و Bcell هستند، سندرم اومن (OMEMM)، کمبود آنزیم سیتوکروم اکسیداز که باعث اختلال فاگوسیتوز می‌شود، نمونه‌های اختلالات تک‌ژنی سیستم ایمنی هستند. این اختلالات، نامزد خوبی برای ژن‌درمانی هستند.

1. MHC Restriction

medicalism
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۲ ژنتیک اختلالات با توارث پیچیده

شایع‌ترین بیماری‌های انسان (مثل نقایص مادرزادی، سکته قلب، سرطان، بیماری روانی، دیابت و آلزایمر) نتیجه تعامل پیچیده بین چند عامل مستعدکننده شامل ژنوتیپ‌ها در یک یا چند لوکوس و انواع مواجهه‌های محیطی است که باعث شروع، تشدید یا بدتر شدن بیماری می‌شوند. در این موارد رخداد بیماری در خانواده‌ها با هیچ‌یک از الگوهای مندلی ساده قابل تطابق نیست بلکه گفته می‌شود الگوی توارث پیچیده یا چندعاملی دارد. به صفت بیماری ژنتیکی که از دو حالت حاضر و غایب خارج نیست، صفت گسسته یا کیفی گفته می‌شود؛ برعکس در صفات کمی ویژگی‌های قابل اندازگیری مثل قد، فشارخون و غیره وجود دارد.

آنالیز ژنتیکی صفات کیفی

تجمع خانوادگی یک بیماری،[1] از خصوصیات اصلی بیماری‌های دارای توارث پیچیده است، به این معنی که افراد بیمار تمایل دارند که در خانواده‌ها تجمع یابند ولی برعکس، این گفته صحیح نیست معنی تجمعی خانوادگی یک بیماری به معنی ژنتیکی بود بیماری نیست. اعضا خانواده ممکن است فقط در اثر تصادف بیماری مشترک داشته باشند مخصوصاً اگر این بیماری در جامعه شایع باشد، احتمال دارد به‌علت نگرش فرهنگی، رفتار، تغذیه و مواجهه محیطی مشترک ایجاد شد، باشد.

همبستگی[2] به وقتی که دو فرد خویشاوند در یک خانواده مبتلا به بیماری یکسان می‌شوند گفته می‌شود. **ناهمبستگی یا سازگار**[3]، اگر فقط یک عضو از زوج خویشاوند مبتلا و دیگری غیرمبتلا باشد. زمانی که دو فرد خویشاوند مبتلا ژنوتیپ‌های مستعدکننده مختلفی داشته باشند. امکان همبستگی برای یک فنوتیپ وجود دارد، به شرطی که بیماری در یک خویشاوند ژنوکپی یا فنوکپی بیماری در خویشاوند دیگر باشد.

اندازه‌گیری تجمع خانوادگی

خطر نسبی λr

سنجشی از تجمع خانوادگی است که خطر عود بیماری در خانواده و نیز شیوع جمعیتی آن بستگی دارد؛ هرچه λr بزرگ‌تر ← تجمع خانوادگی بیشتر شیوع بیماری درخویشاوندان (r) نسبی یک فرد مبتلا / شیوع بیماری در جمعیت = λr

هرچه بیماری شایع‌تر باشد، احتمال این‌که تجمع صرفاً تصادفی است نه ناشی از وجود آلل‌های مشترک مستعدکننده به بیماری، بیشتر می‌شود. اگر λr=۱ باشد یعنی خویشاوند در مقایسه با افراد دیگر جمعیت، با احتمال بیشتر مبتلا نمی‌شود.

مطالعات مورد شاهدی

یک راه دیگر برای تخمین تجمع خانوادگی مطالعه مورد شاهدی است که در آن بیماران مبتلا (موردها) با افراد غیربیمار مناسب (شاهدها) از نظر تاریخچه خانوادگی بیمار (همچنین سایر عوامل مثل مواجهه محیطی، شغل، موقعیت جغرافیایی و غیره) مقایسه

1. Familial Aggregation
2. Concordance
3. Discordance

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

می‌شوند. برای ارزیابی نقش احتمالی ژنتیک در تجمع خانوادگی، فراوانی بیماری در خانواده مورد (تاریخچه خانوادگی مثبت) با فراوانی تاریخچه خانوادگی مثبت در شاهدهای مناسب که سن و قومیت یکسان دارند مقایسه می‌شوند. بسیاری اوقات از همسران به‌عنوان شاهد استفاده می‌شود چون معمولاً از نظر سن، قومیت و محیط خانواده با مورد یکسان هستند از بیماران مبتلا به بیماری‌های غیرمرتبط دیگر که از نظر سن، شغل و قومیت یکسان هستند هم به‌عنوان شاهد استفاده می‌شود. بنابراین در یک مطالعه از بیماری پارکینسون ۶/۳درصد بستگان درجه اول و دوم زنده بیماران نیز مبتلا به PD بودند. درحالی‌که شیوع در بستگان شاهدها ۱/۲درصد بود. پس در PD تا حدی تجمع خانوادگی دیده می‌شود. مطالعات مورد شاهدی در معرض انواع خطاها هستند که مشکل‌سازترین آنها تورش انتساب است یعنی تفاوت در احتمال این‌که بستگان مبتلای موردها در مقایسه با بستگان شاهد به اپیدمیولوژیست گزارش شوند. در مقایسه با خویشاوندان مبتلای افراد شاهد، بستگان فرد بیمار، از وجود افراد دیگر بیمار بیشتر آگاهند و انگیزه بیشتر برای پاسخ‌دهی به پرسشنامه دارند. چون شناخت بیشتر از بیماری دارند (تورش یادآوری) مشکل دیگر انتخاب شاهدها است. که باید فقط از نظر ابتلا به بیماری با مورد متفاوت باشند نهایتاً همراهی یافت شده در یک مطالعه مورد شاهدی علیت را اثبات می‌کنند.

ارزیابی سهم نسبی ژن‌ها و محیط در صفات بیماری‌های پیچیده

همبستگی و اشتراک آلل در بین خویشاوندان

هرچه ارتباط فایلی بین فرد خویشاوند و بیمار دورتر باشد، تعداد آلل‌های مشترک بین بیمار و خویشاوندش کمتر خواهد بود یک راه برای تفکیک عوامل محیطی و ژنتیکی این است که همبستگی را در بستگان دور و نزدیک مقایسه کنیم. اگر با افزایش میزان خویشاوندی، فراوانی همبستگی بیماری زیاد شود، معلوم می‌شود که ژن نقش مهمی دارد. نمونه افراد با آلل مشترک دوقلوهای یکسان (تک‌تخمکی) هستند. نزدیک‌ترین رابطه خویشاوندی (بعد از دوقلوهای تک‌تخمکی) در بستگان درجه اول مثل والد فرزند و خواهر و برادرها دیده می‌شود فرزند با هر والده یک آلل مشترک در هر لوکوس دارد. در مورد خواهر و برادرها کمی متفاوت می‌باشد. یک جفت فرزند، دو آلل یکسان در یک جایگاه ژنی را در ۲۵درصد موارد، هیچ آلل مشترک در ۲۵درصد موارد و فقط یک آلل مشترک در ۵درصد موارد به ارث می‌برند.

برای جداسازی عوامل ژنتیکی و محیطی، مقایسه بروز بیماری در افراد غیرخویشاوند خانواده (فرزندخوانده‌ها، همسران) یا بروز آن در بستگان بیولوژیک است. در یک مطالعه اسکلروز متعدد، که λr برای بستگان بیولوژیک ۲۰ تا ۴۰ و برای اعضا غیرخویشاوند، برابر ۱ بود، به این نتیجه رسیدند که قسمت اعظم تجمع خانوادگی بیماری، منشأ ژنتیکی داشت نه محیطی.

مطالعات دوقلوها

دوقلوهای MZ، فرصتی برای مقایسه بستگان دارای ژنوتیپ یکسان که ممکن است در محیط یکسان با یکدیگر پرورش یافته یا نیافته باشند، فراهم می‌کنند (دوقلو MZ[1]، حاصل تقسیم یک تخم بارور شده است و ژنوتیپ یکسانی دارند و همیشه از یک جنس هستند). دوقلوهای DZ[2]، اندازه‌گیری همبستگی در خویشاوندانی را که در محیط‌های مشابه رشد می‌کنند اما تمام ژن‌هایشان با یکدیگر مرتبط نیستند، فراهم می‌کنند (دوقلو DZ، در یک رحم زندگی می‌کنند و به‌طور متوسط در ۵۰درصد آلل‌های تمام جایگاه‌های ژنی مشترک‌اند. در بعضی از موارد، همجنس هستند).

تعیین نوع دوقلوها

نیاز به بررسی دقیق بسیاری از خصوصیات، مانند ظاهر جفت، تعداد پرده‌های آمنیونی و کوریونی، مشخصات فیزیکی مانند رنگ مو و چشم، اثر انگشتان و گروه‌های خونی و سایر نشانگرهای سرمی دارد. امروز ابداع مارکرهای بسیار چندشکل DNA، جانشین روش‌های قدیمی شده است.

همبستگی بیماری در دوقلوهای MZ

روش قوی برای تعیین این است که آیا ژنوتیپ به‌تنهایی برای ایجاد بیماری خاص کافی می‌باشد یا خیر. اگر همبستگی بیماری کمتر از ۱۰۰درصد در دوقلوهای MZ، باشد مدرکی دال بر این است که عوامل غیرژنتیکی دارند. که شامل تأثیرات محیطی مثل عفونت‌ها یا رژیم غذایی و نیز آثار دیگر مانند جهش پیکری، اثرات افزایش سن یا تفاوت در غیرفعال شدن x در یک قل در مقایسه با قل دیگر در بیماری نقش دارند. همبستگی برای یک بیماری بین دوقلوهای MZ و دوقلوهای هم‌جنس DZ نشان می‌دهد وقتی تمام ژن‌های خویشاوندانی که محیط یکسان قبل تولد و احتمالاً بعد تولد داشته‌اند، مشترک باشد، در مقایسه با حالتی که فقط ۵۰درصد ژن‌هایشان مشترک باشند، فراوانی بیماری چقدر خواهد بود. این نتیجه‌گیری، برای بیماری‌هایی با تظاهر زودرس مانند نقایص بدو تولد، قوی‌تر می‌باشد. چون فرض این‌که دوقلوهای DZ و MZ در سراسر دوران بزرگسالی در معرض محیط مشابهند، کم‌اعتبارتر می‌شود.

1. MZ - دوقلوهای تک‌تخمکی. ۱۹۸
2. DZ - دوقلوهای دوتخمکی. ۱۹۹

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

محدودیت‌های تحقیق روی دوقلوها

مطالعات انجام شده روی دوقلوها به چند دلیل باید با احتیاط تفسیر شود:

۱. علی‌رغم ژنوتیپ‌های یکسان، بروز ژنی دقیقاً یکسانی در دوقلوهای MZ نداریم: به‌طور مثال، غیرفعال شدن تصادفی x بعد تقسیم به تخم‌های MZ مؤنث، تفاوت چشم‌گیر در بروز آلل‌های ژن‌های وابسته به x دریافت‌های مختلف ایجاد می‌کند. بازآرایی جایگاه‌های ژنی Ig و TCR در زیرگروه‌های گوناگون لنفوسیتی بین دوقلوهای MZ متفاوت است.

۲. ممکن است برخوردهای محیطی برای دوقلوها یکسان نباشند، به‌خصوص بعد ترک خانه در بزرگسالی، حتی در محیط داخل رحمی ممکن است یکسان نباشد، دوقلوهای MZ غالباً جفت مشترک دارند و از نظر خون‌رسانی، تکامل داخل رحمی و وزن بدو تولد ممکن است بین دوقلوها تفاوت وجود داشته باشد.

۳. اندازه‌گیری همبستگی بیماری‌ها در دوقلوهای MZ، برآورد متوسط به‌دست می‌دهد که در صورت متفاوت بودن آلل‌های مستعدکننده مربوطه یا عوامل محیطی در زوج‌های دوقلو مختلف، ممکن است دقیق نباشد.

تجزیه و تحلیل صفات کمی

توزیع طبیعی

نموداری از تعداد افراد در جمعیت (محور y) که کمیت خاصی دارند (محور x) منحنی زنگوله‌شکل را ایجاد می‌کند که توزیع طبیعی یا گاسین نام دارد. محل اوج نمودار و شکل آن، به‌ترتیب توسط دو کمیت میانگین (μ) و واریانس (δ^2)، کنترل می‌شوند. و چون بیشتر افراد نزدیک میانگین‌اند، اوج منحنی در مقدار میانگین است. واریانس، سنجشی از میزان پراکندگی مقادیر به طرف میانگین است و لذا پهنای منحنی را تعیین می‌کند. واریانس یک مقدار اندازه‌گیری شده در جمعیت را (واریانس فنوتیپی تام) می‌نامند.

محدوده نرمال

در بسیاری از شرایط در پزشکی، یک مقدار فیزیولوژیک خاص اندازه‌گیری شده، بسته به این‌که چه میزان در بالا یا پایین میانگین باشد. طبیعی یا غیرطبیعی محسوب می‌شود. وقتی یک صفت کمی توزیع طبیعی در جمعیتی دارد، فقط حدود ۵درصد جمعیت، مقادیری بیش از ۲ انحراف معیار بالاتر یا پایین‌تر از متوسط جمعیت دارند.

ضریب همبستگی (r)، نوعی سنجش آماری است که برای یک جفت اندازه‌گیری به‌کار می‌رود، مثلاً فشارخون فرد و میانگین فشارخون خواهر برادرهای او. ارتباط مثبت، یعنی هرچه فشارخون بیمار بالاتر باشد، فشارخون بستگان او نیز بالاتر می‌باشد. مقدار r بین ۱- و ۱ متغیر است. از همبستگی بین بستگان می‌توان برای تخمین تأثیر روی یک صفت کمی استفاده کرد. هرچه ارتباط خویشاوندی افراد یک خانواده بیشتر باشد. احتمال اشتراک آلل‌ها در جایگاه‌های تعیین‌کننده یک صفت کمی بیشتر می‌باشد و ارتباط قوی‌تری بین مقادیر آنها وجود خواهد داشت.

نکته

- صفات کمی به‌صورت حاضر یا غایب وجود ندارند پس نمی‌توان به سادگی شیوع بیماری را در بستگان را با شاهدها مقایسه کرد بلکه باید همبستگی یک کمیت فیزیولوژیک خاص را در بین بستگان اندازه‌گیری کرد.

توارث‌پذیری[1]

که (h^2)، برای کم کردن نقش تفاوت‌های ژنتیکی در تعیین تنوع صفات کمی ایجاد شد. به‌صورت کسری از واریانس فنوتیپی (تام) یک صفت کمی که ناشی از ژن‌ها است و لذا سنجشی از میزان نقش آلل‌های مختلف و جایگاه‌های گوناگون در ایجاد تنوع در یک صفت کمی فرضی در جمعیت می‌باشد، تعریف می‌شود (هرچه h^2 بیشتر باشد، سهم تفاوت‌های ژنتیکی در بین افراد در ایجاد تنوع صفت بیشتر خواهد بود). h^2 (بین ۰ تا ۱) است.

از مشکلات تفسیر h^2 این است که، خویشاوندان علاوه بر ژن‌ها، چیزهای دیگری مثل برخوردهای محیطی مشترکی دارند.

برآورد توارث‌پذیری از تحقیقات روی دوقلوها

اگر تنوع صفت عمدتاً توسط محیط تعیین شود ← h^2 نزدیک صفر خواهد بود چون واریانس در دوقلوهای DZ، MZ مشابهند. اگر تنوع منحصراً توسط ساختار ژنتیکی تعیین شود واریانس دوقلوهای MZ، صفر ← $h^2=1$ می‌شود. در نمونه‌های به‌دست آمده از اروپای شمالی، $h^2=0/8$ بنابراین، ژن‌ها در مقایسه با محیط، نقش بیشتری در تعیین قد بالغین بازی می‌کنند.

نقشه‌برداری ژنتیکی صفات پیچیده

آنالیز پیوستگی استاندارد که روش قدرتمند برای نقشه‌برداری اطلاعات تک‌ژنی است، به ندرت در صفات پیچیده قابل استفاده است. در آنالیز پیوستگی ابتدا یک مدل توارث فرض شده سپس فرزندان نوترکیب غیرنوترکیب در خانواده‌ها به دو منظور شمرده

1. Heritability

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

می‌شوند: ۱) تعیین وجود یک جایگاه ژنتیکی که ایجاد نوترکیبی با جایگاه بیماری می‌کند که کمتر از ۵۰درصد مورد انتظار با جایگاه‌های غیرپیوسته است. ۲) تعیین مقدار پارامتر که بیشترین امتیاز را به‌دست می‌دهد. (α_{max}) این راهبرد به تحلیل پیوستگی براساس مدل یا پارامتریک نام دارد چون فرض می‌کند یک الگوی خاص (AD، AD یا وابسته به X) در توارث بیماری وجود دارد در مورد صفات پیچیده روش‌های بدون مدل (یا غیرپارامتریک) ایجاد شده‌اند که هیچ فرضی در مورد تعداد جایگاه‌ها و نقش محیط و تصادف در ایجاد فقدان نفوذ ندارند، بلکه فقط برای فرض بنا شده‌اند که در خویشاوند بیمار آلل‌های مستعدکننده به بیماری مشترک دارند. دو روش مهم دارد: ۱) نوعی بررسی پیوستگی است که بر جفت اعضا خانواده مثل خواهر برادرها که برای آن فنوتیپ هم‌بسته باشند متکی است **(روش عضو مبتلای شجره)**. اگر ناحیه‌ای از ژنوم بیش از حد انتظار بین خویشاوندان هم‌بسته برای فنوتیپ خاص مشترک باشد، چنین استنباط می‌شود که آلل‌های مستعدکننده به آن فنوتیپ در یک یا بیش از یک جایگاه ژنی در این ناحیه وجود دارد. ۲) **روش همراهی** است که به‌دنبال افزایش فراوانی آلل‌های خاص در افراد مبتلا در مقایسه با غیرمبتلا در جمعیت می‌شود.

تجزیه و تحلیل پیوستگی صفات بیماری پیچیده بدون مدل، هیچ فرضی در رابطه با تعداد جایگاه‌ها یا نقش محیط و شانس ایجاد عدم نفوذ ندارد، بلکه روش‌های بدون مدل، صرفاً وابسته به این فرض است که دو خویشاوند مبتلا، آلل‌های مشترک مستعدکننده به بیماری دارند. یک نوع تجزیه و تحلیل بدون مدل، **روش جفت فرزند مبتلا**[1] می‌باشد. فقط از خواهر برادرهای هم‌بسته از نظر یک بیماری استفاده می‌شود؛ بنابراین مشکل تعیین این است که آیا یک فرزند غیرمبتلا، حامل بدون نفوذ آلل بیماری است یا نه، حل می‌شود. خواهر برادرها را تجزیه و تحلیل می‌کند تا تعیین شود آیا جایگاه‌هایی وجود دارد که در آنها، خواهر برادرهای مبتلا آلل‌های مشترکی بیش از ۵۰درصد که در اثر شانس رخ می‌دهد، داشته باشند. اگر صدها خواهر برادر هم‌بسته از نظر اشتراک آللی در جایگاه‌های سراسر ژنوم به‌طور سیستماتیک مطالعه شوند چه رخ می‌دهد؟ فرض کنید که چندین جایگاه مستعدکننده به بیماری وجود دارد، بنابراین تمام جفت فرزندان هم‌بسته دارای آلل مشترک در همان جایگاه نخواهند بود؛ با این‌حال اگر یک جایگاه خاص نقش مهمی در بیماری داشته باشد، درجه اشتراکی آلل مورد مشاهده در آن جایگاه مجموعه خواهر برادرها به‌طور قابل ملاحظه‌ای بیش از حد انتظار خواهد بود. با استفاده از maximum likelihood of odds ratio می‌توان ارزیابی کرد که آیا درجه اشتراک آللی به‌طور قابل ملاحظه‌ایی از ۵۰درصد مورد انتظار در اثر شانس منحرف شده است یا نه؛ همچنان که تحلیل پیوستگی بر پایه مدل، از یک لاد اسکور برای ارزیابی این که آیا فراوانی نوترکیبی کمتر از ۵۰درصد قابل ملاحظه است یا نه، استفاده می‌کند.

در روش جفت فرزند مبتلا، DNA فرزندان مبتلا را با استفاده از صدها نشانگر چندشکل در سرتاسر ژنوم (نوعی اسکن ژنی) به‌دنبال مناطقی مشترک بین دو فرزند بیشتر از حد انتظار بر پایه شانس صرف تجزیه و تحلیل می‌کنند. اگر میزان اشتراک در یک نشانگر چندشکل افزایش یابد، یعنی جایگاهی دخیل در بیماری در نزدیکی نشانگر قرار دارد. با این‌حال در نظر داشته باشید که هرچه جایگاه مورد مطالعه چندشکل‌تر باشد احتمال بیشتر دارد که به نظر برسد این جایگاه اشتراک آللی بالاتری فقط توسط شانس دارد. برای فهم مطلب مثال سکه را در نظر بگیرید. هرچند در یک آزمایش با ۵ بار پرتاپ، احتمال ۵ بار شیر کم است ولی بسیار محتمل است که حداقل یکی از صدها آزمایش ۵ بار شیر بیاید. برای کاهش خطای نسبت دادن قابل ملاحظه بودن به چیزی که فقط نوسان رندوم است، از حدود چهارصد مارکر استفاده می‌شود. اگرچه روش جفت فرزند جلو فرضیات احتمالاً نادرست در مورد تعداد جایگاه‌های دخیل و چگونگی تعامل آلل‌ها در این جایگاه‌های گوناگون برای ایجاد بیماری را می‌گیرد، غیرحساس و غیردقیق انجام می‌شود. عدم حساسیت آن، این است که تعداد زیادی از فرزندان برای شناسایی انحراف قابل توجهی از ۵۰درصد منتظره اشتراک آللی لازم می‌باشد. بنابراین در عمل، احتمال شناسایی جایگاه‌هایی که در آنها فقط تعداد کمی آلل نادر نقش جزئی در بیماری دارند، در این روش کم است.

غیردقیق بودنش به این دلیل است که فرض نمی‌شود یک ژن منفرد یا طرح توارثی خاصی دخیل باشد، بنابراین نمی‌توان با قاطعیت تعیین کرد که آیا نوترکیبی بین یک جایگاه احتمالاً مستعدکننده بیماری و فنوتیپ بیماری رخ داده است یا نه. روش‌های بدون مدل صرفاً می‌توانند نواحی وسیعی از اشتراک آللی افزایش‌یافته را شناسایی کنند، نه ناحیه باریک مهم که محدوده فراگیری ژن دخیل در ایجاد صفت پیچیده را مشخص می‌کند.

تجزیه و تحلیل پیوستگی صفات کمی بدون مدل

یک روش آن، جفت فرزند بسیار ناهم‌بسته است. نیاز به هیچ فرضی در مورد تعداد جایگاه‌های دخیل یا طرح توارث نیست. جفت فرزندهای بسیار ناهم‌بسته برای صفات کمی، در انتهاهای متقابل منحنی زنگوله‌ای‌شکل، با احتمال کمتری آلل مشترک در جایگاه‌های دخیل در ایجاد صفت دارند. وقتی کاهش سطح

1. Affected Sibpair Method

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

اشتراک آللی در یک نشانگر چندشکل یافت شود، مطرح‌کننده آن است که این نشانگر به جایگاهی که آلل‌هایش در ایجاد سنجش فیزیولوژیک تحت مطالعه نقش دارند، پیوسته می‌باشد.

همراهی با بیماری[1] یعنی آلل خاصی در یک جایگاه ژنی با فراوانی افزایش‌یافته‌ای در افراد مبتلا نسبت به افراد شاهد وجود دارد.

نوعی مطالعه مورد شاهدی هستند. قدرت همراهی را با نسبت احتمالات اندازه می‌گیرند که از فراوانی آلل خاص در بیماران و شاهدها محاسبه می‌شود. **خطر نسبی**[2]، یک نسخه متفاوت ولی مرتبط است که خطر ابتلا به یک بیماری را وقتی فرد حامل آلل خاصی می‌باشد، یا خطر ابتلا در صورت فقدان آن آلل مقایسه می‌کند.

	دارای آلل	بدون آلل
بیماران	a	C
شاهدها	b	d

نسبت احتمالات = ab/bc

RR=[a/(a+5)][a/b+d]

نقاط قوت و ضعف مطالعات همراهی

روش‌های همراهی، ابزار نیرومند تعیین دقیق ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری هستند. دو روش برای افزایش نسبت احتمالات حمل آلل خاصی در مبتلایان به یک بیماری: ۱) هر آللی در جایگاه‌های دارای عدم تعادل پیوستگی با آلل و جایگاه دخیل در بیماری افزایش ظاهری در نسبت احتمالات و نیز همراهی مثبت نشان می‌دهد. ۲) همراهی کاذب به‌علت دسته‌بندی جمعیت، به‌طوری که بیمارانی که تصادفاً در یک زیرجمعیت شایع‌تر است می‌تواند مرتبط با هر آللی به نظر برسد که آن هم در آن زیرجمعیت تصادفاً شایع‌تر از کل جمعیت باشد.

بیماری‌های با توارث پیچیده

صرفاً تعداد از گشت شماری بیماری چندعاملی یا صفات کمی انسانی وجود دارد که مدل‌های ژنتیکی زمینه‌ای (تعداد جایگاه‌ها: ماهیت عوامل محیطی و تعامل بین آنها) شناخته شده است.

رتینیت پیگمنتوزای دوژنی

دو جهش نادر دو ژن مختلف غیرپیوسته کدکننده پروتئین‌هایی که در گیرنده‌های نوری یافت می‌شوند، در این خانواده وجود دارند. بیماران هتروزیگوت برای هر دو جهش بیماری را بروز می‌دهند. بنابراین توارث این بیماری در اثر ساده‌ترین فرم توارث چندژنی ایجاد می‌شود. این دو پروتئین گیرنده نوری، ارتباط غیرکووالانس به‌صورت دیسک‌های غشایی حاوی رنگدانه بینایی دارند. فرض بر این است که اثر مضر هر جهش به‌تنهایی، برای ایجاد بیماری ناکافی باشد، اما وجود هر دوی آنها با هم، برای عبور از آستانه صدمه سلولی، مرگ گیرنده‌های نوری و از دست رفتن بینایی کفایت می‌کند.

ترومبوز وریدی مغز

در آن دو آلل جهش‌یافته تعامل می‌کنند تا فرد مستعد به یک بیماری شود. در این حالت یعنی ترومبوز مغزی با علت نامعلوم، عامل محیطی به‌عنوان عامل سوم در حضور عوامل ژنتیکی مستعدکننده، احتمال بیماری را افزایش می‌دهد. در آن وریدهای مغزی در غیاب واقعه‌ای مثل عفونت یا تومور، انسداد فاجعه‌آمیز دارند، بالغین جوان را درگیر می‌کنند و میزان مرگ و میر بالایی دارد. این سه عامل با افزایش خاصیت انعقادپذیری غیرطبیعی خطر بیماری را افزایش می‌دهند. نوعی جهش بی‌معنی شایع در یک عامل انعقادی، یعنی عامل V نوع شایع دیگری از پروترومبین و مصرف قرص‌های خوراکی ضدبارداری. حامل هتروزیگوت عامل V لیدن، هفت برابر بیشتر خطر ترومبوز دارد؛ در افراد هوموزیگوت، این خطر ۸۰ برابر می‌شود. قرص‌های ضدبارداری، خطر ترومبوز را ۲۲ برابر افزایش می‌دهند که احتمالاً از طریق زیاد کردن سطح بسیاری از عوامل انعقادی در خون است. این آلل‌ها در جایگاه‌های عامل V و پروترومبین و نیز آللی برای نوعی متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز حساس به حرارت، به‌عنوان عوامل خطرساز ژنتیکی مستعدکننده جدی به ترومبوز شریان جفتی شناخته شده‌اند. این اختلال در جفت، یا پره‌کلامپسی[3] شدید، جدا شدن زودهنگام جفت از جدار رحم، عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی و مرده‌زایی همراه است. پزشکان پیش از تجویز قرص‌های ضدبارداری برای بانوان، آنها را از نظر وجود جهش‌های مستعدکننده ژن عامل V و پروترومبین غربالگری می‌کنند.

بیماری هیرشپرونگ

فقدان کامل برخی یا تمام سلول‌های گانگلیون داخلی در شبکه‌های میانتریک و زیرمخاطی طی کولون وجود دارد. بنابراین فقدان حرکات دودی، منجر به یبوست شدید، علائم انسداد روده و اتساع شدید کولون[4] در بالا قطعه فاقد گانگلیون می‌شود. فقدان

1. Disease Association
2. Relative Risk = RR
3. Pre - Eclampsia
4. Megacolon

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

سلول‌های گانگلیونی، عموماً در قطعه پیوسته منفرد به طول چند اینچ در انتها تحتانی کولون تا کل طول کولون است. ممکن است به‌صورت جزئی از مجموعه سریع‌تر اختلالات مادرزادی شامل کری و اختلالات رنگدانه مو و چشم (سندرم واردنبرگ[1]) نیز دیده شود. در طرح ارثی MSCR[2]، نسبت خطر نسبی برای خواهر برادرها، زیاد است ($\lambda s \approx ۲۰۰$)، اما دوقلوهای MZ همبستگی کامل نشان نمی‌دهند. HSCR ممکن است در نسل‌های متعدد یا خواهر برادرهای متعدد یک خانواده دیده شود، این امر مطرح‌کننده آن است که اختلال اتوزومی غالب یا مغلوب می‌باشد.

نکته

- در مردها در مقایسه با ژن‌های همان خانواده، خطر ابتلا دو برابر بیشتر است.

آنالیز پیوستگی و توالی DNA در بیماران مبتلا، آشکار شده است که جهش در بسیاری از ژن‌های مختلف ممکن است موجب بیماری شود. اکثراً به‌علت جهش‌هایی در ژن RET (گیرنده تیروزین کیناز (ret او را کد می‌کند)، درصد کمی به‌علت جهش‌هایی در ژن کدکننده یکی از لیگاندهای متصل‌شونده به ret (عامل نروتروف مشتق از رده سلول گلیال)، است. جهش ژن گیرنده آندوتلین B و ژن EDN3 کدکننده لیگاند آن هم در ایجاد HSCR دخیل است.

البته برخی آلل‌های جهش‌یافته RET، هنوز عملکرد باقی‌مانده کافی برای پیشگیری از ابتلا به بیماری فراهم می‌کنند، مگر آنکه اختلال عملکرد بیشتری در سایر اجزا مسیرهای پیام‌دهی مربوطه رخ دهد. محتمل‌ترین مدل برای توجیه مشاهدات آن است که برخی آلل‌های RET، جایگاه کروموزومی ۳q۲۱ و جایگاه کروموزومی ۱۹q۱۲، تا حدی استعداد به HSCR ایجاد می‌کنند، اما به‌تنهایی موجب بیماری نمی‌شوند. مکانیسم‌های ژنتیکی زمینه‌ای برای این بدشکلی ژنتیکی شناخته شده به‌طور شگفت‌آوری پیچیده بوده‌اند.

دیابت شیرین

دو نوع اصلی دارد: نوع ۱ (وابسته به انسولین) و نوع ۲ (غیروابسته به انسولین)

دیابت شیرین نوع ۱ معمولاً در کودکی یا نوجوانی تظاهر می‌یابد. ناشی از تخریب خودایمن سلول‌های β پانکراس است. عوامل ژنتیکی به‌تنهایی باعث آن نمی‌شوند، همبستگی دوقلوهای MZ برای دیابت نوع I، حدود ۴۰درصد می‌باشد. و احتمال آن در خواهر برادرهای فرد مبتلا، تقریباً ۶درصد است. طی یک مطالعه همراهی آشکار شد که حدود ۹۵درصد تمام مبتلایان، برای HLA-DR۳ یا HLA-DR۴ هتروزیگوت هستند، هتروزیگوت‌های DR۳/DR۴، به‌ویژه مستعد دیابت نوع ۱ می‌باشند و چون بیماری خودایمن است، ارتباطی بین برخی آلل‌ها (DR۴, DR۳) در یک جایگاه تنظیم‌کننده پاسخ ایمن و استعداد ابتلا به بیماری وجود داشته دارد. وجود اسید آسپارتیک در موقعیت ۵۷ زنجیره همراهی نزدیکی با مقاومت به دیابت تیپ دارد، درحالی‌که سایر اسید آمینه‌های در این موقعیت (آلانین والدین یا سرین) باعث ایجاد حساسیت می‌شوند. حدود ۹۰درصد از بیماران برای ژن‌های که را در موقعیت ۵۷ که نمی‌کنند، هوموزیگوت هستند. بسیار متحمل است که مولکول DR به‌ویژه آمینواسید ۵۷ موجود در زنجیره نقش مستقیم در پاسخ خودایمنی که سلول‌های مولد انسولین پانکراس را تخریب می‌کنند دارد. حتی وقتی خواهر برادرها هاپلوتیپ‌های DR یکسانی را به اشتراک داشته باشند، خطر بیماری تقریباً ۱۳درصد است (پایین‌تر از میزان همبستگی در دوقلوهای MZ). بنابراین باید ژن‌های دیگری در سایر نقاط باشند که فرد را به دیابت نوع ۱ مستعد کنند، که در حال حاضر عمدتاً ناشناخته‌اند.

بیماری آلزایمر (AD)

بیماری کشنده نورودژنراتیو است. بیماران، دچار کاهش پیشرونده و مزمن حافظه و سایر کارکردهای هوشی همراه با مرگ نورون‌ها و پیدایش تجمعات پروتئینی خارج سلولی به نام پلاک‌های آمیلوئید در سرتاسر قشر مخ می‌شوند. مهم‌ترین جزء پلاک، Aβ حاصل از شکسته شدن پروتئین نورونی طبیعی به نام پیش‌ساز پروتئین آمیلوئید مشتق می‌شود. علاوه بر سه شکل نادر اتوزوم غالب که در دهه سوم تا پنجم تظاهر می‌کند، شکل شایعی از AD بعد ۶۰ سالگی (دیررس) وجود دارد. ApoE، از اجزای پلاک‌ها در AD می‌باشد. جزئی پروتئینی در LD است که در پاکسازی آن از طریق تعامل با گیرنده‌های دارای میل ترکیبی زیاد در کبد دخالت دارد. محل ژن ApoE روی کروموزوم ۱۹ است و به‌واسطه جایگزینی آرژنین در محل دو اسید آمینه مختلف سیستئین در پروتئین، سه آلل $\varepsilon_۲\varepsilon_۳\varepsilon_۴$ دارد. ژنوتیپی با حداقل یک آلل $\varepsilon_۴$، در بیماران دو تا سه برابر بیشتر از افراد شاهد در جمعیت‌های آمریکایی و ژاپنی است؛ هرچه تعداد آلل‌های $\varepsilon_۴$ زیادتر شود. تظاهر AD زودرس‌تر می‌باشد. به وضوح آلل $\varepsilon_۴$ عامل مستعدکننده‌ای است که خطر ابتلا را با پایین آوردن سن تظاهر بیماری افزایش می‌دهد. با یافتن افزایش اشتراک آللی روی کروموزوم ۱۲، نقش ژن‌های دیگر نمایان شد. ارتباط بین وجود آلل $\varepsilon_۴$ و بیماری دژنرسانس عصبی بعد آسیب سه، نشان‌دهنده تعامل حداقل یک عامل محیطی با آلل $\varepsilon_۴$ در ایجاد بیماری دژنرسانس عصبی می‌باشد.

1. Wardenburg - Shah
2. بیماری هیرشپرونگ

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

پزشکی‌های مادرزادی چندعاملی

شامل نقایص لوله عصبی، لب‌شکری با یا بدون کام‌شکری و بدشکلی‌های مادرزادی قلب است.

نقایص لوله عصبی شامل آنانسفالی[1] و اسپاینا بیفیدا[2]، است. در آنانسفالی، مغز پیشین پرده‌های روی آن سقف جمجمه و پوست، هیچ‌یک وجود ندارند. بسیاری از شیرخواران مبتلا، مرده به دنیا می‌آیند و آنهایی که زنده متولد می‌شوند، حداکثر چند ساعت زنده می‌مانند (۲/۳ شیرخواران مبتلا دختر هستند). در اسپینا بیفیدا کمان‌های مهره‌ای در ناحیه کمری به هم جوش نخورده‌اند. درجات متغیر شدت، که در آن نقص استخوانی با مننگوسل[3] یا مننگومیلوسل[4] وجود دارد. نقایص لوله عصبی، از علل شایع مرده‌زایی، مرگ در اوایل شیرخوارگی و معلولیت در کودکان زنده مانده است. فراوانی بروز این نقایص، ظاهراً با عوامل اجتماعی و فصل تولد تغییر می‌کند و با گذشت زمان، نوسانات شدید نشان می‌دهد. درصدی، علل اختصاصی دارند؛ برای مثال، نوارهای آمینونی، برخی نقایص تک‌ژنی با بروز پلیوتروپ، بعضی از اختلالات کروموزومی و برخی تراتوژن‌ها.

مدت‌های طولانی اعتقاد بر این بود که NTDS[5]، طرح توارث چندعاملی دارد که توسط عوامل متعدد ژنتیکی تعیین می‌شود. اما یافتن این موضوع که بیشترین عامل مسببش، کمبود نوعی ویتامین است، بسیار جذاب بود. کمبود اسید فولیک، بر اثر نوعی ژنتیکی از آنزیم (MTHFR)[6] به‌علت جهش بدمعنی شایعی که پایداری آنزیم را به کمتر از حد طبیعی می‌رساند، تشدید می‌شود. ناپایداری آنزیم، با گرفتن جلو بازیافت تتراهیدروفولات، در متیله شدن هوموسیستئین و تبدیل آن به میتونین مداخله می‌کند. چگونه این اختلال آنزیمی در ایجاد NTP نقش دارد و این‌که آیا نتیجه مستقیم افزایش سطح هوموسیستئین، کاهش سطح میتونین‌یابی نظمی متابولیسمی دیگری است، هنوز مشخص نشده است. مکمل غذایی با روزانه 400 تا 800 میکروگرم اسید فولیک (۱ ماه پیش از بارداری و ۲ ماه بعد باردار شدن) بروز NTDs را ۷۵درصد کاهش می‌دهد. والدین اطفال مبتلا به NTD، در معرض خطر افزایش یافته عود آن در حاملگی‌های بعدی هستند، با شناسایی سطوح بیش از حد آلفا فیتوپروتئین و سایر مواد جنینی در مایع آمینوتیک و سونوگرافی می‌توان آنانسفالی و اکثر موارد فقرات دو شاخه باز را شناسایی کرد.

1. Anence Phaly
2. Spina Bifida
3. بیرون‌زدگی مننژها
4. بیرون‌زدگی عناصر عصبی و مننژها
5. NTD - نقایص لوله عصبی
6. ۵ و ۱۰ – متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز..

نقایص مادرزادی قلب (CHDs)

خیلی شایع‌اند. گروه ناهمگنی هستند که در برخی موارد، ناشی از مکانیسم‌ها تک‌ژنی یا کروموزومی و در موارد دیگر، به‌علت برخورد با تراتوژن‌هایی مثل عفونت سرخچه یا دیابت مادر هستند. اکثر موارد منشأ چند عاملی دارند. برای طبقه‌بندی، ۵ گروه اصلی را می‌توان افتراق داد: ۱) ضایعات جریان، ۲) نقایص در مهاجرت یا ۳) مرگ سلولی ۴) اختلالات بستر خارج سلولی و ۵) نقایص در رشد هدف‌دار.

طرحی خانوادگی، عمدتاً در گروه ضایعات جریان یافت می‌شود که گروهی بزرگ و شامل: سندرم قلب چپ هیپوپلاستیک کوارکتاسیون آئورت، نقص دیواره بین‌دهلیزی ثانویه، تنگی دریچه شریان ریوی، نوعی شایعی از نقص دیواره بین‌بطنی و انواع دیگر هستند. تا حدی با حذف ناحیه کروموزومی 22q11 که در سندرم پرده‌ای، قلبی صورتی همراه با تترالوژی فالوت و سایر ضایعات جریانی دیده می‌شود، قابل توجیه است. خطر عود سریعاً در بستگان درجه دوم و سوم، افت می‌کند. برای بستگان افراد دچار انواع دیگر CHDs غیرضایعات جریانی می‌توان اطمینان داد که خطر عود برای آنها بیشتر از جمعیت عمومی نیست.

لب‌شکری و کام‌شکری

لب‌شکری با یا بدون کام‌شکری ((CL(p))، از شایع‌ترین بدشکلی‌های مادرزادی است که از نظر اتیولوژی با کام‌شکری ایزوله بدون لب‌شکری متفاوت است. به‌صورت جوش نخوردن زایده پیشانی با زایده فک بالایی در حدود روز ۳۵ بارداری ایجاد می‌شود. ۱۰ تا ۸۰درصد افراد مبتلا مذکرند ناهمگن است و شامل اشکال تک‌ژنی تنها، سندرم‌های تک‌ژنی متعدد، اشکال همراه با اختلالات کروموزومی (تریوزومی ۱۳) موارد ناشی از برخورد تراتوژن و اشکالی به‌صورت سندرم‌های غیرخانوادگی است. از پیش‌بینی‌های توارت پیچیده این است که خطر عود در بستگان افراد بیمار شدیداً مبتلا، بیشتر از خطر عود در بستگان افراد بیمار دچار ابتلا خفیف می‌باشد. مطالعات خانوادگی (CL(p)، افزایش خطر عود با افزایش شدت از یک‌طرفه به دوطرفه و از لب‌شکری به لب‌شکری همراه کام‌شکری را نشان می‌دهد.

بیماری عروق کرونر

مطالعات روی خانواده‌ها و دوقلوها از نقش توارث در MI گروه‌های سنی جوان‌تر، مکرراً حمایت می‌کند. بنابراین هرچه فردی جوان‌تر باشد، عوامل ژنتیکی در MI مهم‌ترند، خصوصاً در خانم‌ها، مراحل متعددی در تکامل ضایعات آترواسکلروتیک در شرایین کرونر وجود دارد که تفاوت‌های ژنتیکی ممکن است فرد

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

را مستعد به CAD یا در برابر آن محافظت کند. ژن‌هایی که در برخی موارد، پیشبرد یک یا بیش از یک مرحله تکاملی CAD دخیل است. کدکننده پروتئین‌های دخیل در روندهای ذیل هستند:

۱. انتقال و متابولیسم چربی‌های سرم (apoE ،CIII، گیرنده LDL، لیپوپروتئین a) و نیز سطح کلسترول تام
۲. محرک عروق، مانند آنزیم مبدل آنژیوتانسین
۳. انعقاد خون، چسبیدن پلاکت‌ها و فیبرینولیز، مانند مهارگر نوع ۱ فعال‌کننده پلاسمینوژن و گلیکوپروتئین‌های Ib و IIIa سطح پلاکت‌ها، در اکثر موارد CAD، توارث چندعاملی دارد و هر دو نوع عوامل مستعدکننده غیرژنتیکی و ژنتیکی نقش دارند. عواملی مثل فشارخون، چاقی و دیابت شیرین، بی‌نظمی‌های متابولیسمی و فیزیولوژیک ناشی از این اختلالات، خطر CAD را افزایش می‌دهند. از خصوصیات CAD که با توراث چندعاملی سازگار می‌باشد، این است که اگرچه مردها در معرض خطر بیشتری برای مرگ ناشی از MI هستند، اگر فرد بیمار خانم یا جوان یا هر دو اینها باشد، خطر عود در بستگان، تا حدی بیشتر خواهد بود.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۳ ژنتیک و سرطان

سرطان برای توصیف اشکال بیماری‌زای نئوپلازی به‌کار می‌رود، نئوپلاسم، نوعی روند بیماری است که با تکثیر کنترل نشده سلولی منجرشونده به یک توده یا تومور مشخص می‌شود. تومورهایی را که متاستاز می‌دهند را سرطان می‌نامند.

سه شکل سرطان شامل:

۱. **سارکوم‌ها:** تومورها از بافت مزانشیمی مانند استخوان، عضله، بافت همبند به وجود می‌آیند.
۲. **کارسینوم‌ها:** از بافت اپی‌تلیال مانند سلول‌های مفروش‌کننده روده، برونش یا مجاری غدد پستانی ایجاد می‌شوند،
۳. **بدخیمی‌های خونی و لنفاوی:** مثل لوسمی‌ها و لنفوم‌ها که در سرتاسر مغز استخوان، دستگاه لنفاوی و خون محیطی گسترش می‌یابند. در داخل هر گروه اصلی، تومورها را برحسب مکان، نوع بافت، تظاهر بافت‌شناسی و درجه بدخیمی طبقه‌بندی می‌کنند.

اساس ژنتیکی سرطان

در اکثر سرطان‌ها، جهش‌هایی در یک سلول Somatic رخ می‌دهد و بعداً این سلول تقسیم شده، به‌سمت سرطان پیش می‌رود. سرطان از طریق تجمع صدمه ژنتیکی به سلول ترمیم‌کننده DNA، ایجاد می‌شود. ژن‌های دخیل در سرطان به دو دسته مجزا تقسیم شده‌اند. انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور. انکوژن‌ها، اکثرا آلل‌های جهش‌یافته طبیعی پروتوانکوژن‌ها هستند، می‌تواند ژن‌های کدکننده تلومراز یا ژن‌های مسدودکننده آپاپتوز نیز باشند. معمولاً انکوژن‌ها، ناشی از جهش‌های کسب عملکرد هستند که با مکانیسم‌هایی مانند تحریک تزاید، افزایش خون‌رسانی به تومور و مهار آپوپتوز، تغییر شکل بدخیم را تسهیل می‌کنند.

ژن‌های سرکوب‌گر تومور، با تنظیم رشد سلولی، جلو پیدایش تومور را می‌گیرند. از دست رفتن عملکرد پروتئین‌های کدشده توسط این ژن‌ها، موجب رشد غیرطبیعی سلول و معیوب شدن آپوپتوز می‌شود. انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌گر تومور عموماً ذاتی، جهش‌پذیرتر از ژن‌های دیگر نیستند. آنچه جهش‌ها در سرطان را متفاوت از سایر جهش‌ها می‌کند، انتخاب مثبت قوی برای تکثیر سلولی یا بقا ناشی از جهش‌ها است.

بسیاری از اشکال سرطان، بروز بالاتری در بستگان بیماری نسبت به جمعیت عمومی دارند.

سندرم‌های ارثی به‌علت انکوژن‌های فعال شده

آدنوماتوز متعدد اندوکرین تیپ ۲ در نوع شایع‌تر A، اتوزوم غالب است که با بروز زیاد کارسینوم مدولاری تیروئید، مشخص می‌شود و اغلب با فئوکروموسیتوم یا آدنوم‌های خوش‌خیم پاراتیروئید، یا هر دو همراه می‌باشد، در نوع نادر B، علاوه بر تومورهای بیماران MEN2A، ضخیم‌شدگی اعصاب و بروز تومورهای عصبی خوش‌خیم، نورون‌ها روی سطح مخاطی دهان و لب‌ها به چشم می‌خورد. جهش‌های مسئول MEN2، در ژن RET هستند که نوعی گیرنده تیروزین کیناز را کد می‌کند که به‌عنوان گیرنده‌ای برای دو لیگاند؛ عامل رشد مشتق شده از

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

رده سلولی گلیال[1] و نورترین[2] عمل می‌کند (همانند ژن دخیل در بیماری هیرشپرونگ است). گیرنده‌های تیروزین کیناز، پیام خارجی اتصال لیگاند گیرنده را با پیدایش تغییر حسی مانند دیمری شدن نشان می‌دهند. این تغییر شکل، نوعی فعالیت کیناز درونی را فعال می‌کند که سایر پروتئین‌های سلولی را فسفریله، آبشاری از تغییرات را در تعاملات پروتئین آغاز می‌کند. جهش‌های RET در ME-N2A و MEN2B، جهش‌های نقطه‌ای اختصاصی‌اند که گیرنده را فعال می‌کنند و تیروزین‌ها را در غیاب اتصال به لیگاند فسفریله می‌کند.

کارسنیوم پاپیلاری ارثی کلیه

۱۵درصد نئوپلاسم‌های سلول کلیوی را تشکیل می‌دهد. در برخی خانواده، به‌صورت صفت اتوزوم غالب به‌علت جهش در ژن MET، است، باعث می‌شود گیرنده به‌عنوان نوعی تیروزین کیناز فعال حتی در غیاب لیگاند طبیعی (عامل رشد هپاتوسیتی) عمل کند.

در اثر جهش ژن RET یا MET، سلول‌های پارافولیکولر تیروئید یا سلول‌های پاپیلاری کلیه عملاً بدخیم نمی‌شوند، پس انکوژن‌ها به‌تنهایی برای ایجاد بیماری کافی نیستند. جهش‌های ژنومی و کروموزومی دیگر، مانند از دست دادن بخشی از کروموزوم Ip در کارسینوم‌های مدولاری تیروئید در MEN2A و تریزومی ۷ به‌علت مضاعف‌شدگی کروموزوم ۷ حامل انکوژن فعال شده MET در کارسینوم کلیوی در کارسینوم پاپیلاری ارثی کلیه.

RET و MET، هر دو در بسیاری از بافت‌های بدن بروز می‌یابند و RET برای تکامل رویانی طبیعی عقده‌های اتوزوم کلیه و MET، برای تکامل طبیعی کبد، عضله و جفت لازم می‌باشد.

فعال شدن انکوژن‌ها به‌واسطه جابه‌جایی کروموزومی

بیش از ۴۰ جابه‌جایی کروموزومی تومورزا توصیف شده که عمدتاً در لوسمی‌ها و لنفوم‌های تک‌گیر و تعداد کمی از سارکوم‌های نادر بافت همبند هستند، مثلاً جابه‌جایی بین کروموزوم ۹ و ۲۲ در لوسمی میلوژن مزمن، جابه‌جایی بین کروموزوم‌های ۸ و ۱۴ در لنفوم بورکیت و جابه‌جایی مربوطه به کروموزوم ۱۸ در لنفوم Bcell.

لوکمی میلوژن مزمن (CML)، کروموزوم فیلادلفیا، حاصل جابه‌جایی کروموزومی، پروتوانکوژن ABL را که نوعی تیروزین کیناز است، از محل طبیعی‌اش روی کروموزوم ۹q به ژن ناحیه مجموعه نقاط شکست (BCR) که ژنی با عملکرد ناشناخته روی ۲۲q است، جابه‌جا می‌کند. بنابراین مجاورت توالی BCR و ABL، موجب ساخت پروتئین درازتر از ab می‌شود که افزایش فعالیت تیروزین کینازی را نشان می‌دهد.

لنفوم بورکیت: نوعی تومور Bcellها در فک است. در این جابه‌جایی، پروتوانکوژن Myc به مکانی بعد جایگاه ژن زنجیره سنگین Ig جابه‌جا شده است. این جابه‌جایی‌ها واضحاً اثر مهمی بر ژن Myc دارند که بروز تنظیم نشده، آن را مقدور و موجب رشد کنترل نشده سلولی می‌شود.

لنفوم فولیکولار سلول B بروز بیش از حد یک پروتئین ضدآپوپتوز در رده‌های لنفوسیتی، باعث گسترش وسیع جمعیت‌های لنفوسیتی و ایجاد لنفوم می‌شود.

تلومرازها و انکوژن‌ها

تلومراز، نوعی ترانس کریپتاز معکوس مسئول طویل کردن تلومرها در انتهاهای کروموزومی، است. RNA خود را به‌عنوان الگویی برای اضافه شدن DNA تکراری در تلومرها ایجاد می‌کند. در انسان نوعی تکرار ۱ DNA واحدی به‌صورت TTAGGG اضافه می‌کند. بنابراین بعد صدها تقسیم، به‌علت کاهش عملکرد تلومراز، طی تکامل سلولی، انتهاهای کروموزومی صدمه می‌بینند و ممکن است ژن‌های نزدیک تلومر حذف شوند. صدمه DNA، موجب توقف تقسیم سلول‌ها و ورود آنها به G۰ چرخه سلولی از طریق مسیر $P_{۵۳}$ و $Rb_{۱}$ می‌شود. پیری سلولی، ناتوانی سلول‌های طبیعی در تقسیم شدن نامحدود در کشت می‌باشد، که ممکن است از تظاهرات از دست رفتن عملکرد تلومراز باشد. از ظهور مجدد فعالیت تلومراز به‌عنوان ابزاری تشخیص برای سرطان در سلول‌های نمونه‌برداری یا آسپیراسیون سوزنی ضایعات مشکوک به سرطان استفاده می‌شود.

ژن‌های سرکوب‌گر تومور

جهش در ژن‌هایی که باعث از دست رفتن عملکرد هر دو آلل ژن شد و ایجاد بدخیمی می‌کند. بسیار ناهمگن هستند و برخی از آنها سرکوب‌گرهای واقعی هستند. و چون مستقیماً در تنظیم چرخه سلولی یا مهار رشد از طریق تماس سلول به سلول دخالت می‌کنند به ژن‌های سرکوب‌گر از این نوع "ادربان" گفته می‌شود. ژن‌های دیگربه نام ژن‌های مراقب، در ترمیم صدمه DNA و حفظ انسجام ژنوم نقش دارند. فقدان هر دو آلل این ژن‌ها که در ترسیم آسیب یا شکست کروموزومی نقش دارند، به‌طور غیرمستقیم باعث ایجاد سرطان می‌شوند؛ به این ترتیب که امکان تجمع جهش‌های ثانویه دیگر در پرتوانکوژن‌ها یا در سایر ژن‌های سرکوب‌کننده تومور ایجاد می‌شوند.

1. Gdnf
2. Nearturin

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

منشأ دوضربه‌ای سرطان

در سال ۱۹۶۰ نظریه دوضربه‌ای بودن منشأ سرطان ارائه شد، به این ترتیب که برخی از سرطان‌های ارثی وقتی ایجاد می‌شوند که یک سلول در فرد هتروزیگوت برای یک جهش رده زایا دچار یک جهش سوماتری دوم شده و به این ترتیب از حالت هتروزیگوس به هموزیگوس برای جهش از دست رفتن عملکرد تبدیل شده و منجر به ایجاد تومور می‌شود. این نظریه (دوضربه‌ای) برای توضیح این‌که گونه سرطان‌هایی مثل رتینوبلاستوم به هر دو شکل ارثی و اسپوراتیک رخ می‌دهد، به‌کار رفت و این روزه به‌عنوان یک مدل مهم در بسیاری از سرطان‌های فامیلی شامل FAP، سرطان ارثی پستان نوروفیبروماتوز یک (NF۱)، HNPCC و سندرم لیفرامی به‌کار می‌رود. هرچند در تمام این اختلالات، توارث اتوزومال غالب یک ژن جهش‌یافته یک قانون است ولی فقدان عملکرد هر دو نسخه از ژن سرکوب‌کننده تومور مربوطه برای ایجاد تومور لازم می‌باشد. توضیح این مسئله ظاهراً متناقض (پارادوکسیکال) این است که سلول‌های هتروزیگوت برای یک جهش هنوز هم یک نسخه دارای عملکرد از یک ژن سرکوب‌کننده تومور دارند که برای فراهم شدن فنوتیپ سلولی طبیعی کافی است؛ با این‌حال سلولی که یک نسخه آن قبلاً در اثر توارث یک جهش رده زایا تغییر کرده یا از بین رفته است. اگر برحسب تصادف عملکرد نسخه دیگر هم از بین برود، توانایی سرکوب تومور را از دست می‌دهد. این (ضربه دوم)، در اکثر مواقع، یک جهش پیکری می‌باشد.

ژن‌های سرکوب‌گر تومور در سندرم‌ها سرطان اتوزومی غالب

رتینوبلاستوم[1] ناشی از جهش ژن سرکوب‌گر تومور است. نوعی تومور بدخیم نادر شبکیه در شیرخواران می‌باشد. کودک آلل جهش‌یافته را در جایگاه BR۱ از طریق رده زاینده به ارث می‌برد. جهشی پیکری یا تغییر دیگری در سلول منفرد شبکیه باعث از دست رفتن عملکرد آلل طبیعی باقی‌مانده و تکامل تومور را آغاز می‌کند. غالب به ارث می‌رسد. شیرخواران دچار رتینوبلاستوم ارثی، افزایش شدید خطر ابتلا به تومورهای مزانشیمی مانند سارکوم استئوژنیک، فیبروسارکوم و ملانوم در اوایل بزرگسالی نشان می‌دهند. ژن RB، در بسیاری از بافت‌ها علاوه بر شبکیه نیز بروز می‌کند، هرچند از دست رفتن آن، پیدایش تومورها را صرفاً در شبکیه و در سنین بالاتر عمر، در تعداد کمی از نقاط ثانویه آغاز می‌کند. پروتئین Rb۱ P۱۱۰، نوعی فسفوپروتئین است که در حالت هیپوفسفریله، فعال است و چرخه سلولی را از G۱ به S مسدود می‌کند. از دست رفتن ژن RB۱ سلول را از یک checkpoint میتوزی مهم محروم کرده و باعث تکثیر کنترل نشده می‌شود. ژن RB۱ نمونه یک ژن سرکوب‌کننده تومور از نوع دربان می‌باشد.

1. BR

فقدان هتروزیگوتی

مشاهده شده است که در تومورهای افراد مبتلا به رتینوپلاستوم که در بافت‌های نرمال هتروزیگوس هستند فقط یکی از هومولوگ‌های کروموزوم ۱۳ را دارند که نشان‌دهنده یک فقدان هتروزیگوتی (LOH) برای قسمت‌هایی از ۱۳g در ناحیه ژن است. در موارد خانوادگی مارکرهای کروموزوم ۱۳ باقی‌مانده همان‌هایی بودند که از والد مبتلا به ارث رسیده بودند. بنابراین LOH نشان‌دهنده ضربه دوم آللِ باقی‌مانده است وقتی LOH دیده نمی‌شود، ضربه دوم معمولاً یک جهش سوماتیک دوم می‌باشد.

سندرم لی – فرامنی

انواع مختلف سرطان در تعدادی از اعضا خانواده که به‌صورت فنوتیپ متغیر در سن پایین و در طرح اتوزوم غالب به ارث می‌رسد. TP۵۳ نامزدی برای ژن معیوب LFS[2] در نظر گرفته می‌شود. LFS شکل نهایی از گروه سرطان‌هایی است که تک‌گیر و خانوادگی بروز می‌کنند. $P_{۵۳}$، نوعی پروتئین متصل‌شونده به DNA است که علاوه بر رونویسی فعال‌کننده ژن‌های دخیل در توقف تقسیم سلولی، در القا آپوپتوز سلول‌های صدمه‌دیده غیرقابل ترمیم، دخالت دارد. پس با از دست رفتن عملکرد آن، DNA صدمه‌دیده زنده مانده و جهش‌های بالقوه تومورزا را گسترش می‌دهد.

نوروفیبروماتوز نوع I (NF۱)

اتوزوم غالب است و عمدتاً دستگاه عصبی محیطی را درگیر می‌کنند و با تعداد زیاد نوروفیبروم مشخص می‌شود، اگرچه خوش‌خیم‌اند، تعداد کمی، افزایش بروز بدخیمی مانند نوروفیبروسارکوم، آستروستیوم، سرطان‌های سلول شوان و CML کودکی را نشان می‌دهند. محل ژن NF۱، ابتدا بازو دراز کروموزوم ۱۷ است. ژن جهش‌یافته NF۱، باعث رشد نامتناسب و پیدایش تومور در سلول‌های طبیعی که نوروفیبروم از آنها مشتق شده است می‌شود. همتایی جهش NF۱ همراه جهش ژن‌های سرکوب‌گر تومور دیگر، توجیه پیدایش تومور است.

سرطان فامیلی پستان به‌علت جهش‌هایی در BRCA۱ و BRCA۲ است. سرطان پستان جزء ژنتیکی قوی دارد. احتمال ابتلا یک خانم، در صورت ابتلا یک خانم درجه اول ۳ برابر و در صورت گرفتاری بیش از یک خویشاوند درجه اول تا ۱۰ برابر افزایش می‌یابد. این خانواده‌ها، خصوصیت مشخص سرطان

2. LFS - سندرم لی – فرامنی

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

فامیلی را دارند. وجود افراد متعدد مبتلا در یک خانواده پایین‌تر بودن سن تظاهر بیماری و فراوانی بیماری دوطرفه، جهش در دو ژن: BRCA۱ مسئول ۱/۲ (روی ۲۱q۱۷) BRCA۲ مسئول ۱/۳ (روی ۱۳q۱۲.۳) سرطان پستان خانوادگی اتوزوم غالب است. این دو جهش خطر سرطان تخمدان در بانوان هتروزیگوت را منجر می‌شود. جهش BRCA۲ مسئول ۱۰ تا ۲۰درصد تمام موارد سرطان پستان در مردها است.

سرطان فامیلی کولون

پولیپوز خانوادگی کولون: سرطان کولورکتال، یکی از شایع‌ترین اشکال سرطان است. درصد کمی از موارد سرطان کولون، به‌علت حالت اتوزوم غالبی به نام پولیپوز خانوادگی کولون و زیر نوع آن یعنی سندرم گاردنر است.

در هتروزیگوت‌های FAP، پولیپ‌های آدنوماتو متعدد در طی ۲ دهه اول عمر در کولون ایجاد می‌شود. تقریباً در تمام موارد، یک یا بیش از یک پولیپ بدخیم می‌شود. کولکتومی، جلو پیدایش بدخیمی را می‌گیرد. سندرم گاردنر، علاوه بر پولیپ آدنوماتوز در FAP، ناهنجاری‌های دیگری، مثل استئوم‌های آرواره و دسموئیدها (برخاسته از ماهیچه دیواره شکم) هستند. با از بین رفتن APC در این سرطان، تجمع بتاکاتنین سیتوپلاسمی آزاد ایجاد می‌شود که به هسته انتقال یافته و رونویسی ژن‌های تکثیر سلولی مثل Myc، را فعال می‌کند (ژن APC، پروتئینی را کد می‌کند که بتاکاتنین را (به‌عنوان رابط بین کادرین و اسکلت سلولی و فعال‌کننده رونویسی) را تنظیم می‌کند).

سرطان غیرپولیپوزی ارثی کولون (HNPCC)

با توارث اتوزوم غالب در بزرگسالی به وجود می‌آید ولی در سن نسبتاً جوانی و بدون پولیپ‌های آدنوماتویی که در FAP دیده می‌شوند. ناشی از جهش‌هایی در یکی از پنج ژن مجزا ترمیم DNA و مسئول ترمیم قطعاتی از DNA (A با T، G با G) که مختل شده‌اند. PMSL۱ (MSH۶, PMSL۲, MLA۱/۲ , MLH۲, MLH۱) ، مسئول ۷۰-۶۰درصد موارد HNPCC هستند. بارزترین فنوتیپ سلول‌های فاقد دو آلل ژن‌های سرکوب‌گر تومور، افزایش شدید جهش‌های نقطه‌ای و ناپایداری قطعات DNA حاوی توالی‌های ساده تکراری مانند (dA)m یا چندشکلی‌های اقماری بسیار ریز است. در DNA اقماری بسیار ریز، فنوتیپ مثبت از نظر خطای همانندساز دیده می‌شود که لغزش رشته در حالت ساخت روی رشته الگو راحت‌تر صورت می‌گیرد. از جهش‌های تومورزای ثانویه به ناپایداری توالی تکراری، دو تا جدا شده است: ۱) APC ۲) TGFβII (سرین رترئونین کینازی که فعالیت کنترل‌کننده رشد دارد). این جهش‌های تومورزا با ناپایداری توالی تکراری، بسیاری از جهش‌هایی را ایجاد می‌کنند که تبدیل سلول طبیعی به سرطانی متاستاتیک کاملاً بدخیم را مقدور می‌سازد.

لنفوم ارثی همراه با از دست رفتن بروز ژن‌های پیش‌آپوپتوزی سرکوب‌گر تومور

سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (ALPS)، اتوزوم غالب نادر با لنفادنوپاتی شدید و بزرگی طحال خصوصاً در کودکی و پیدایش پدیده‌های خودایمن مانند ترومبوسیتوپنی با واسطه Ab یا کم‌خونی همولیتیک مشخص می‌شود. اگر تظاهرات خود ایمنی دارند، اما افزایش بروز لنفوم‌های Bcell و هموکلین مشاهده شده. اختلال اصلی ALPS، مکانیسم آپوپتوز لنفوسیت‌ها با واسطه Fas – لیگاند است. که باعث گسترش شدید لنفوسیت‌های T نابالغ به نام سلول‌های منفی مضاعف می‌شوند (چون هیچ‌یک از مارکرهای سطح سلولی هر دو نوع کمکی و سرکوب‌کننده را ندارند).

سندرم‌های ناپایداری کروموزومی

شامل چهار سندرم اتوزوم مغلوب شامل: آتاکسی تلانژکتازی، کم‌خونی فانکونی، سندرم بلوم و گرزودرمابیگمنتوزوم است، که باعث افزایش خطر بدخیمی لوسمی یا سرطان پوستی در مورد گرزودرمابیگنتوزوم می‌شود. در مورد سه سندرم اول، باید پرتونگاری با احتیاط انجام شود و گرزودرمابیگنتوزوم‌ها باید از نور خورشید اجتناب کنند.

از دست رفتن ژن‌های سرکوب‌گر تومور در سرطان‌های تک‌گیر

جهش‌های TP۵۳ در سرطان تک گیر

اگرچه LES ناشی از جهش TP۵۳، سندرم خانوادگی نادر محسوب می‌شود، جهش پیکری که باعث از دست رفتن عملکرد هر دو آلل TP۵۳ می‌شود از شایع‌ترین تغییرات ژنتیکی محسوب می‌شود. جهش‌های ژن TP۵۳ یا حذف‌شدگی قطعه‌ای از کروموزوم P۱۷ که شامل TP۵۳ است، یا هر دو اینها، غالباً در کارسینوم پستان، تخمدان، مثانه، گردن، رحم، مری، کولورکتال، پوست و ریه، گلیوبلاستوم مغز، سارکوم استئوژنیک و کارسینوم سلول کبدی دیده می‌شود.

BRCA۱ و BARCA۲ در سرطان تک‌گیر پستان و تخمدان

در بعضی موارد، جهش‌ها ساختمانی‌اند اما هیچ سابقه خانوادگی مشهور نبود. LOH در تعدادی نواحی کروموزومی (۱p، ۳p، ۱۱p، ۱۳p، ۱۶p، ۱۶p)، احتمال وجود تعداد زیادی ژن مهم برای پیشرفت تومور پستان را مطرح می‌کند.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

سرطان غیرپولیپوزی ارثی کولون و ژن‌های پولیپوز آدنوماتوی خانوادگی در سرطان تک‌گیر کولون

ژن‌های مسئول در سرطان خانوادگی کولون مانند HNpcc و FAP در سرطان تک‌گیر کولون می‌باشند.

پیشرفت تومور از طریق تکامل دودمانی

تشکیل تومور واضحاً یک روند چندمرحله‌ای شامل توالی تغییرات ژنتیکی در جمعیت سلول‌های توموری در حال تکامل است. ممکن است تغییرات ژنتیکی مختلف هدایت شده توسط نقایص در ترسیم DNA یا حفظ انسجام ژنومی، هنگام جدا شدن زیر رده‌های بدخیم مختلف در طی تکامل و پیشرفت تومور به وجود آیند.

تغییرات سیتوژنتیکی در سرطان

آنوپلوئیدی و آنوزومی[1]

تغییرات سیتوژنتیکی، شاه‌علامت سرطان به‌خصوص در مراحل آخر بدخیمی یا مهاجم‌تر تکامل تومور است که مطرح‌کننده، نقایصی در ژن‌های دخیل در حفظ انسجام و پایداری کروموزومی و تضمین جور شدن صحیح میتوزی است. تعریف سیتوژنتیکی احتمالاً تقویت بروز پروتوانکوژن‌ها را مقدور می‌سازند یا نمایانگر از دست رفتن آلل‌های ژن سرکوب‌گر تومور هستند.

تزاید ژنی

نسخه‌های اضافی متعددی از یک قطعه ژنوم در سلول وجود دارند. و در بسیاری از سرطان‌ها مانند نوروبلاستوم کارسینوم سلول سنگفرشی سروگردن، سرطان کولورکتال و گلیوبلاستوم‌های مغزی شایع است. قطعات تزاید یافته DNA با CGH شناسایی و دو نوع سیتوژنتیکی ظاهر می‌گردند: خرده‌های مضاعف[2] و نواحی رنگ‌پذیر همگن[3]. نواحی تزایدیافته حاوی نسخه‌های اضافی از انکوژن‌هایی مانند ژن‌های کدکننده ras و myc، گیرنده عامل رشد اپی‌تلیال هستند که رشد سلولی را تحریک یا مانع آپوپتوز شده یا هر دو عمل را انجام می‌دهند. مثلاً تزاید n-myc در نوروبلاستوم.

سرطان و محیط

عوامل پیکری، جهش‌زاهایی هستند که موجب جهش‌های پیکری، به نوبه‌خود، مسئول ایجاد سرطان هستند.

پرتوهای یونیزه‌کننده خطر سرطان را افزایش می‌دهند. پرتوتابی برای افراد با نقص ذاتی ترسیم DNA، خطرناک‌تر است.

1. Aneusomy
2. Double Minutes
3. Homogeneously Staining Regions

سرطان‌زاهای شیمیایی

مثل توتون، اجزاء رژیم غذایی سرطان‌زاهای صنعتی و فصولات سمی هستند. آنهای کدکننده آنزیم‌های متابولیزه‌کننده مثل ژن‌های سیتوکروم که مسئول سم‌زدایی مواد شیمیایی خارج‌اند، تعدادی از ژن‌های cyp، چندشکل و زمینه‌ساز تنوع در متابولیسم دارو هستند، آنزیم آریل هیدروکربن هیدروکسیلاز، در متابولیسم هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای مثلاً موجود در سیگار دخالت دارد هیدروکربن‌ها را به یک فرم اپوکسید تبدیل می‌کند که راحت‌تر از بدن دفع می‌شود ولی در عین‌حال کارسینوژن است. افرادی که آلل‌های بسیار القاشونده، مخصوصاً در صورت مصرف سیگار ریسک بالاتری از نظر ابتلا به سرطان ریه دارند. دو سیگار به‌تنهایی بروز ژن cyP۱A۱ (کدکننده AHH) را در افراد با آلل بسیار القاشونده القا می‌کند پس افراد هموزیگوت آلل مغلوب به احتمال کمتری دچار سرطان ریه می‌شود، احتمالاً به خاطر این‌که آنها در تبدیل هیدروکربن به کارسینوژن ناکارآمد است. همچنین سیتوکروم P450 که توانایی متابولیزه کردن ترکیب دبریزولین (دارو مسدودکننده آدرنژریک) را دارد که در افزایش استعداد ابتلا به سرطان ریه نقش دارد.

پرسش‌های فصل ۱۳

۱- در ارتباط با ژن‌درمانی، کدام گزینه زیر درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۲)

الف) انتقال ژن به شیوه ex vivo، همان انتقال ژن به شیوه in vivo است.

ب) نقص ایمنی مرکب (SCID) از جمله بیماری‌های ژنتیکی کاندید ژن‌درمانی به شمار می‌آید.

ج) سلول پایه رویانی، نقشی در عملیات ژن‌درمانی ندارد.

د) از جمله امتیازات آدنوویروس‌ها به‌عنوان ناقل ژن‌درمانی، وارد شدن آنها به درون کروموزوم میزبان است.

۲- کدام‌یک از گزینه‌های زیر در مورد نقش توارث در ایجاد سرطان صحیح است؟ (پزشکی اسفند ۹۴)

الف) حدود ۵٪ از سرطان‌های پستان و روده به‌دلیل ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

ب) حدود ۲۰٪ از سرطان‌های سارکوما به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

ج) حدود ۵٪ از سرطان‌های دهانه رحم و ریه به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

د) حدود ۵٪ از سرطان‌های لوسمی و لنفوم به‌دلیل به ارث بردن یک ژن مستعدکننده به سرطان ایجاد می‌شوند.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۳- در مورد نقش‌سازوکارهای اپی‌ژنتیکی در ایجاد سرطان، کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) هیپرمتیلاسیون نواحی تکرارشونده از طریق افزایش ناپایداری ژنومی منجر به افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می‌شود.

ب) هیپرمتیلاسیون در جزایر CPG ژن‌های پروتوانکوژن منجر به فعال‌سازی آنها و افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می‌شود.

ج) هیپرمتیلاسیون در جزایر CPG ژن‌های مهارکننده تومور منجر به افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می‌شود.

د) هیپرمتیلاسیون نواحی تکرارشونده از طریق افزایش نوترکیبی میتوزی باعث افزایش احتمال خطر ابتلا به سرطان می‌شود.

پاسخ‌نامه فصل ۱۳

	الف	ب	ج	د
۱		■		
۲	■			
۳			■	

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۴ جنبه‌های ژنتیکی تکامل

ناهنجاری‌های تکاملی انسان می‌تواند به‌علت ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی و یا هر دو باشد، بنابراین از الگو توارث بیماری‌های چندعاملی پیروی می‌کند.

نقش ژن‌ها در تکامل

اهمیت جانـــداران مدل برای ژنتیک تکاملی انسان

در غربالگری جهش‌زایی، تعدادی حیوان را در معرض یک جهش‌زا قرار می‌دهیم، سپس آنها را پرورش داده، نسل بعد حیوانات را از نظر وجود اختلالات تکامل رویانی بررسی می‌کنیم. نقشه‌برداری ژنتیکی حیواناتی که تکامل غیرطبیعی داشتند، اجازه شناسایی و جداسازی ژن‌های متعدد لازم برای رویان‌سازی را ایجاد کرد. در صورت نقص و جهش ژن‌های کنترلی تکامل، اختلالات به نام نقایص بدو تولد ایجاد می‌شود. ژن PAX6، **نوعی تنظیم‌کننده حفاظت شده در تکامل چشم است.** لذا به‌طور طبیعی برنامه‌های تکامل چشم را در فنجان بینایی و پلاکود عدسی آغاز و تنظیم می‌کند و ارتباط کلیدی بین رویان‌شناسی تجربی و ژنتیک محسوس می‌شود. به‌طوری‌که جهش‌های DAX6 از دست دهنده عملکرد، چندین اختلال چشمی دارند، از جمله Aniridia[1]، افراد هموزیگوت نادر فاقد کامل ساختمان‌های چشمی است.

مرحله اولیه تکامل

لقاح تاگاستر ولاسیون از شناخته‌شده‌ترین جنبه‌های تکامل انسان است. اولین سلول‌های تمایز یافته آنهایی هستند که بافت‌های خارج رویانی لازم برای لانه‌گزینی و تشکیل جفت را ایجاد می‌کنند. رویان قطعی از گروه کوچکی از سلول‌ها در داخل بلاستوسیست به وجود می‌آید، این ناحیه در ابتدا توده سلولی درونی (ICM) و بعداً اکتودرم بدوی یا اپی‌بلاست نامیده می‌شود. اولین بافت‌های تشکیل شده به‌وسیله رویان قطعی، سلول‌های زاینده می‌باشد که بعداً اووسیت‌ها یا اسپرماتوسیت‌ها را ایجاد می‌کنند. در تکامل تنظیمی، توانایی جبران مناطقی که آسیب‌دیده یا برداشته شده‌اند وجود دارد. مثلاً برخورد با تراتوژن‌های بالقوه در ۲ هفته اول بعد لقاح، احتمال بسیار کمی برای ایجاد نقایص مادرزادی دارد. در تکامل موزاییک (در مقابل تکامل تنظیمی است)، سرنوشت یک سلول خاص، به‌طور مستقل از محیط آن ویژگی پیدا می‌کند در این مورد، با برداشتن یا تخریب بخش‌هایی از بافت در حال تکامل، آنچه باقی می‌ماند به تکامل خود ادامه می‌دهد. عموماً در اعضا در حال تکامل برای مرحله کوتاهی قبل تمایز آشکار رخ می‌دهد. تکامل موزاییک یا فقدان تکامل تنظیمی، زمینه‌ساز آثار مضر عوامل تراتوژنی با ایجاد سلول‌های مستعد به مرگ است، مانند از دست رفتن سلول‌ها در عدسی چشم جنین در طی برخورد با ویروس سرخچه که موجب کاتاراکت مادرزادی و میکروفتالمی می‌شود.

1. فقدان عنبیه

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

گاسترولاسیون و اختلالات تکاملی

پس از گاسترولاسیون (ایجاد سه لایه زاینده از اپی‌بلاست)، جوانه‌های چندین عضو و دستگاه اصلی آشکار می‌شوند، از جمله قلب، مغز و نخاع، دستگاه اسکلتی و دستگاه گوارش گاسترولاسیون، نه تنها نقطه آغازگر عضوسازی است بلکه شروع دوره‌ای است که تکامل تنظیمی دیگر عملی نیست. پس دوره عضوسازی، بیشترین احتمال بروز نقایص تکاملی را دارد.

سلول‌های مختلف در یک رویان، گروه‌های مختلف ژن‌ها را در زمان‌های متفاوت بروز می‌دهند. تفاوت‌های بین نورون، کراتینوسیت و استئوبلاست، به میزان زیادی ناشی از بروز افتراقی تعداد کمی از ژن‌های حاکم است، اکثریت ژن‌های مشترک بروز یافته در یک سلول، به‌طور گسترده در انواع سلولی دیگر نیز بروز پیدا می‌کنند و برای اعمال متابولیسمی پایه مثل ساخت اسیدنوکلئیک و پروتئین، محل و کاربرد مواد مغزی و ساخت اسکلت سلولی و اندامک‌ها لازم است (ژن‌های خدمتکار). آنهایی که خصوصیات منحصربه‌فرد انواع مختلف سلول را تعیین می‌کنند، ژن‌های تخصصی‌نام دارد.

تعامل فعالیت عوامل نسخه‌برداری عمومی و اختصاصی باعث شروع سنتز می‌شود. مکانیزم بیوشیمیایی این امر و اهمیت تنظیم نسخه‌برداری برای تکامل، توسط همبستگی ژنوتیپ- فنوتیپ برای یک مولکول به نام یا پروتئین متصل به بیشتر مشخص می‌شود. یک پول مولکولی یا فعال‌کننده بین انواع مختلف فاکتورهای نسخه‌برداری اختصاصی است. سندرم ابشتاین، تایبی، در اثر جهش‌های از دست دادن عملکرد CBP ایجاد می‌شود. بعد فعال شدن، حفظ فنوتیپ تمایز یافته، معمولاً در همه تقسیمات سلولی بعدی پایدار است و به این طریق، رده سلولی تثبیت می‌شود. مثلاً فیبروبلاست‌های پوستی و کراتینوسیت‌های یک فرد، به‌ترتیب سطح بالا کلاژن و کراتین را بروز می‌دهند، اما توالی‌های ژنومی یکسان دارند.

سلول‌های بنیادی و بازسازی

برای برخی انواع سلولی مثل نورون‌ها و RBC و پلاکت‌ها، اکتساب نوعی فنوتیپ طبیعی، با از دست رفتن قدرت تکثیر همراه است و جایگزینی آنها وابسته به سلول‌های بنیادی است. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته قادر به تکثیر وسیع و نوسازی خود هستند. گفته می‌شود چندقوه‌اند، یعنی بعد تقسیم‌های بعدی، انواع مختلف و متعدد سلول را ایجاد می‌کنند. پایه‌ای برای استفاده از پیوند مغز استخوان برای درمان کم‌خونی آپلاستیک، لوسمی، لنفوم است.

برخلاف RBC و پلاکت، برخی سلول تمایز یافته مثل نورون‌ها یا سلول‌های ترشحی درون ریز که قادر به تکثیر نیستند، بدون جایگزین شدن، چندین دهه زندگی می‌کنند.

طرح‌های بروز ژنی سلول‌های بسیار تمایزیافته (ملانوسیت، کراتینوسیت و فیبروبلاست) بعد ایجاد دستگاه‌های اصلی، ایجاد می‌شود. سرنوشت سلول در طی تکامل، به شیوه سلسله مراتبی که وابسته به رده سلولی است، کسب می‌شود.

نورواکتودرم: مغز – غده هیپوفیزی خلفی – ستیغ عصبی – فنجان‌بینایی

ستیغ عصبی: ملانوسیت – مدولاآدرنال – دستگاه عصبی اتوزوم – بافت همبند سر و صورت

سندرم واردنبورگ در برخی موارد از جهش ژن مرتبط با PAX6 به نام PAX3 ایجاد می‌شود.

PAX3، در ستیغ عصبی در حال تکامل، جز درماتومیوتومی سومیت‌ها که سلول‌هایی مشتق از مزودرم هستند و ماهیچه اسکلتی و درم را ایجاد می‌کنند، بروز می‌یابد. سندرم واردنبرگ حاصل جهش از دست دهنده عملکرد PAX3 به‌طور هتروزیگوت است که با کمبود مشتقات ستیغ عصبی منجر به سفیدی موی جلوی سر، رنگ‌پریدگی، اغلب عدم تقارن رنگ چشم‌ها و ناشنوایی حسی – عصبی می‌شود و گاهی نقایص در اندام‌های فوقانی و صورت دیده می‌شود (در نوع II, III). سندرم واردنبورگ II، محدود به مشتقات سلول‌های رنگدانه‌ای، به‌علت جهش‌هایی در ژن متفاوتی به نام MITF، است (MITF، عامل کد عامل رونویسی است که به ژن‌های هدف برای تکامل سلول‌های رنگدانه‌ای متصل می‌شود).

مهاجرت و آمیختگی سلول در طی تکامل

می‌تواند ایجاد طرحی موزاییک و مرکب از لکه‌ها یا دودمان‌های سلولی که از یک پیش‌ساز مشترک آمده‌اند، کند. مثلاً در خانم‌های هتروزیگوت برای جهش‌های وابسته به x با تغییرات ظاهر سلول، مانند آلبینیسم چشمی وابسته به xیابی اختیاری رنگدانه، مشهود است.

شکل‌سازی دو روش برای تأثیر جهش‌ها بر روند شکل‌سازی: ۱) غیرخودمختار سلولی، تغییرات ناشی از عوامل خارجی، ۲) خودمختار سلولی، روندهای تحت کنترل تغییرات درونی که در بروز ژن اثر دارند، هستند. نمونه خودمختار سلولی آنوفتالمی ناشی از PAX6، نمونه غیرخودمختار سلولی، مرد نمایی حاصله در دستگاه تناسلی خارجی مؤنث، است.

ترکیبات منحصربه‌فرد بروز ژن HOX در گروه‌های کوچک سلول‌هایی که نواحی خاصی از رویان را می‌سازند، به انتخاب سرفنوتیپ تکاملی آن نواحی کمک می‌کند. در انسان (و موش)، نوعی جهش نامعمول HOXD13 موجب سین پلی‌داکتیلی می‌شود و حالت نیمه‌غالب است و افراد هتروزیگوت، پره‌های

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

بین‌انگشتی و انگشتان اضافی در دست و پا نشان می‌دهند. جهش گفته شده با ایجاد پلی‌آلانینی، منجر به سین‌پلی‌داکتیلی می‌شود.

پروتئین‌های HOX و سایر عوامل رونویسی، با شیوه خودمختار سلولی و با بروز سلول‌هایی فورا، بر تکامل تأثیر می‌گذارند. پروتئین مترشحه از یک سلول، طرح بروز ژن در سلول‌های مجاور را تغییر می‌دهد که خودمختار سلولی نیست. پیام‌های خارج سلولی با برد کوتاه با پاراکرین کلید خاموش / روشن را کنترل می‌کنند. بنابراین یک سلول یا گروهی از سلول‌هایی که عامل شکل‌ساز را ترشح می‌کنند، بسته به مکان آنها در طول شیب شکل‌سازی، می‌توانند چندین نوع برنامه تکاملی را در سلول‌های اطراف خود آغاز نمایند.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱۵ تشخیص قبل از تولد

آنالیز کروموزومی بعد از سونوگرافی

ممکن است کاریوتیپ سلول‌های مایع آمینوتیک، سلول‌های پرزکوریونی یا سلول‌های خون جنینی به‌دست آمده از کوردیوسنتز، بعد شناسایی برخی نقایص مادرزادی با اختلالات کروموزومی یا سونوگرافی لازم باشد. کاریوتیپ‌هایی که بیشتر در جنین‌های تشخیص داده شده از روی یافته‌های غیرطبیعی سونوگرافی دیده می‌شوند، تریزومی‌های اتوزومی شایع، سندرم ترنر و اختلالات ساختمانی نامتعادل است.

مشکلات مربوط به بررسی کروموزومی قبل از تولد

متخصصان ژنتیک سلولی، سه سطح موزائیسم (وجود و یا بیش از دو رده سلولی در یک فرد یا نمونه بافتی) را در کشت‌های سلولی VCS یا مایع آمینوتیک افتراق می‌دهند:

۱. **موزائیسم حقیقی:** قابل شناسایی در کولونی‌های متعدد از چندین کشت اولیه مختلف است. احتمال زیاد وجودش در جنین است.
۲. **موزائیسم کاذب:** سلول نامعمول منفرد که قابل صرف‌نظر است.
۳. **موزائیسم در بر گیرنده چندین سلول یا کولونی‌های فقط در یک کشت اولیه منفرد، با تفسیر دشوار است.** عموماً تصور می‌شود. نمایانگر موزائیسم کاذب ایجاد شده است.

در برخی موارد که آزمایش DNA امکان‌پذیر است اما نمونه خونی یا بافتی برای مطالعات DNA یا پروتئین در دسترس نیست سونوگرافی تشخیص مناسب می‌باشد. مثلاً در خانم بارداری در هفته ۱۶، که بارداری قلبی آن به‌علت استئوژنز ناقص II مرده متولد شده بود. همچنین سونوگرافی قبل تولد برای اختلالات چندعاملی مناسب است، مثلاً مالفورماسیون‌های لوله عصبی امکان تعیین جنس توسط سونوگرافی، تشخیص قبل از تولد اختلالات وابسته به x را مقدور می‌سازد.

فناوری‌های نوظهور برای تشخیص قبل از تولد

تشخیص ژنتیکی قبل از لانه گزینی

کاربرد فنون سیتوژنتیکی در طی IVF برای انتخاب رویان‌های فاقد بیماری ژنتیکی خاص جهت انتقال به داخل رحم است.

سلول‌های جنینی در خون مادر

دریافتند که جداسازی سلول‌های جنینی از خون مادر، روشی غیرتهاجمی برای تشخیص قبل تولد بعضی اختلالات تک‌ژنی و بررسی کروموزومی و تعیین جنسیت است. مثلاً در بسیاری از آنوپلوئیدی خصوصاً تریزومی ۲۱، تعداد زیادی سلول جنینی در جریان خون مادر وجود دارد.

مطالعات آزمایشگاهی

سیتوژنتیک در تشخیص قبل از تولد: آمینوسنتز یا VCS می‌تواند سلول‌های جنینی را برای تعیین کاریوتیپ و بررسی بیوشیمیایی.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

غربالگری سرم مادر (سه‌تایی): MSS، سه شاخص خونی را اندازه می‌گیرد. در هفته ۱۵–۲۰ بارداری برای اکثر خانم‌های باردار، برای شناسایی افراد در معرض افزایش خطر سندرم داون، تریزومی ۱۸ و MTD انجام می‌شود. سه جزء سرمی اندازه‌گیری شده شامل: AFp، استریول غیرکونژوگه و گنادوتروبین کوریئی انسانی مثلاً در جنین با سندرم داون سطح AFp و uE3 در سرم کاهش‌یافته و سطح HCG بیشتر از حد طبیعی است. در خطر تریزوی ۱۸، سطح هر سه افزایش چشم‌گیر دارند (MSS، ابزار تشخیصی نیست بلکه صرفاً یک آزمایش غربالگری است).

سونوگرافی برای تعیین دقیق سن جنین، بارداری‌های چندقلو و قابلیت حیات جنین می‌باشد. حتی در سه ماهه دوم برای شناسایی جنس جنین استفاده می‌کنند. در سه ماهه اول، چندین نوع اصلی ناهنجاری‌ها مثل آنانسفالی و هیگروم کیستی قابل شناسایی‌اند. مدرکی برای مضر بودن آن برای جنین یا مادر ارائه نشده است.

اندازه‌گیری NT[1] در سونوگرافی برای ارزیابی خطر آنوپلوئیدی جنینی می‌باشد. علاوه بر آنوپلوئید کروموزومی، افزایش NT می‌تواند نشان‌دهنده وجود نوعی نقص قلبی زمینه‌ای یا سندرم ژنتیکی باشد. سونوگرافی جزئی ممکن است گاهی تنها شیوه مقدر تشخیص قبل تولد جنین در معرض خطر نوعی اختلال تک‌ژنی با ضایعه ژنتیکی ناشناخته باشد. مثل سندرم ملک – گرابر که صرفاً در حال حاضر با سونوگرافی قابل تشخیص‌اند.

استیوتروفوبلاست و لایه خارجی سین سی شیوتروفوبلاست. در CVS از ناحیه پرزدارکوریون از طریق گردن رحم یا شکم و بین هفته‌های ۱۲–۱۰ بارداری، نمونه‌برداری می‌کنند. و مزیت آن بر آمینوسنتز این است که در CVS نتایج در مراحل اولیه بارداری آماده می‌شوند (در صورت انتخاب، ختم بارداری در سه ماهه اول مقدور می‌باشد). همانند آمینوسنتز قبل CVS، نمونه‌برداری صورت می‌گیرد.

کوردوسنتز روشی برای به دست آوردن مستقیم نمونه خون جنینی از بند ناف با هدایت سونوگرافی است. در مواردی به‌کار می‌رود که کشت سلول‌های مایع آمینوتیک ناموفق بوده یا نتایج مبهم به‌دست داده است یا وقتی تشخیص DNA برای اختلالی که با آزمایش‌های بیوشیمیایی سلول‌های پلاسما یا خون جنین قابل شناسایی می‌باشد، امکان‌پذیر نیست.

معمولاً در هفته‌های ۱۹ تا ۲۱ بارداری انجام می‌شود.

آزمایش‌های غیرتهاجمی غربالگری سرم مادر برای سنجش AFp در هفته ۱۶

غلظت AFp در سرم مادر و نیز مایع آمینوتیک در جنین با نقص لوله عصبی باز، احتمالاً بیشتر از حد طبیعی است. اندازه‌گیری MSAFP همراه سونوگرافی، برای تشخیص NTDs در بسیاری از مراکز ارجح است. مصرف مکمل اسید فولیک حوالی زمان باردار شدن بروز NTDs و سایر نقایص مادرزادی را کاهش می‌دهد.

آمینوتیک حاوی سلول‌هایی از منشأ جنینی‌اند. قبل از آمینوسنتز، از سونوگرافی برای تأیید قابلیت حیات جنین، سن بارداری تعداد جنین‌ها، طبیعی بودن ساختمان‌ها و محل بهینه وارد کردن سوزن با تعیین مکان جنین و جفت استفاده می‌شود. آمینوسنتز سرپایی و عموماً در هفته ۱۵ تا ۱۶ بعد اولین روز آخرین دوره قاعدگی انجام می‌شود. علاوه بر بررسی کروموزوم‌های جنینی می‌توان با اندازه‌گیری AFP[2] برای شناسایی NTDs استفاده کرد. با سنجش AFP همراه با اسکن یا سونوگرافی در هفته‌های ۱۸ تا ۱۹ بارداری، حدود ۹۹درصد جنین‌های دچار فقرات دوشاخه بازو همه جنین‌های مبتلا به آنانسفالی قابل تشخیص‌اند. عواملی که بالقوه موجب غلظت زیاد AFp در مایع آمینوتیک می‌شود، شامل: ۱) تخمین کمتر از حد واقعی سن بارداری (در ۱۴–۱۲ هفته بارداری افزایش حداکثر دارد) ۲) آلودگی به خون جنین ۳) مرگ جنین ۴) بارداری دوقلو ۵) اختلالات جنینی (امفالوسل و نوعی نفروزمادرزادی) ۶) تنوعات توجیه نشده دیگر در غلظت طبیعی AFP مایع آمینوتیک.

تنها ناهنجاری مادرزادی که با انجام آمینوسنتز زودهنگام بروز آن افزایش می‌یابد، تاسیپس اکینوواروس است. توجه شود که تجویز گلوبولین ایمن Rh برای مادران Rh منفی بعد هرگونه اقدام تهاجمی (آمینوسنتز، CVS، کوردوسنتز) معمول است.

نمونه‌برداری پرزهای کوریونی

از پرزهای تایشه از کوریون فروندوزوم می‌باشد که تشکیل شده است از محور مزانشیمی ترومبولیتیک یا توزیع نامساوی حجم خون یا هر دو وجود دارد. دوقلوهای تک‌آمینونی، در معرض خطر مادرزادی ناشی از دفرماسیون یا تقسیم نامساوی سلول‌ها در طی گاسترولاسیون‌هستند.

سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های مشتق شده، از این روشی که تحت شرایط مناسب توده سلولی داخلی را خارج کرد و در حالت یوپلوئید نامتمایزی در کشت حفظ نمود، است.

تشخیص قبل از تولد

کاربردهای تشخیص قبل از تولد

کاربرد اصلی، سن بالای مادر است. بیماری اصلی که خانم‌های باردار در سن بالا در معرض آن هستند، سندرم داون می‌باشد. از تشخیص قبل تولد نمی‌توان برای رد کردن تمام اختلالات جنینی

1. Nuchal translucency = شفافیت گردنی

2. AFP- آلفافتاپروتئین

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

استفاده کرد. برای مادران باردار بالای ۳۵ سال، مجوز آمینوسنتز نمونه‌برداری‌های پرزهای کوریونی وجود دارد و برای مادران باردار زیر ۳۵ سال می‌توان از غربالگری سرم مادر همراه سونوگرافی برای غربالگری جنین‌های سندرم داون، استفاده کرد.

آمینوسنتز یا CVS از شیوه‌های تشخیص قبل از تولد، نوع تهاجمی‌اند ولی ترکیبی از MMS و سونوگرافی و غربالگری سه‌تابی از نوع غیرتهاجمی‌اند.

آزمایش‌های تهاجمی

آمینوسنتز: خارج کردن نمونه‌ای از مایع آمینوتیک از شکم به‌وسیله سرنگ است.

سه ماهه دوم تکامل، شایع‌اند. مثلاً آرتروگریپوزها[1] در ترکیب با دفرماسیون جمجمه به‌علت چندقلویی یا نشت طول کشیده مایع آمینوتیک همراه می‌باشد. اکثر دفرماسیون‌های مشهود در بدو تولد، خودبه‌خود بهبود می‌یابند یا با ابزارهای ثابت‌کننده خارجی درمان می‌شوند. **گسیختگی**، نوع دشوارتر نقص مادرزادی است که بافت طبیعی در آن تخریب می‌شود. مثلاً پاره شدن نسبی یک کیسه آمینوتیک که می‌تواند موجب اختلال یا فشردگی اندام‌های در حال تکامل یا گاهی ناحیه دهانی – صورتی توسط قطعاتی از پرده آمینوتیک شود.

تراتولوژی: تراتوژن‌ها (داروها، سموم محیطی، عفونت‌ها) تأثیرات مهم بر سلامت عمومی دارند. مثل تالیدومید که باعث بروز زیاد نقص کوتاهی در اندام در جنین‌های بین هفته ۴ و ۸ بارداری می‌شود و با صدمه زدن به بافت موجود در مرکز تکثیر با ناحیه پیشرفت جوانه اندامی اثر می‌کند. وجه افتراق نقایص مادرزادی تراتوژن‌ها و جهش‌زاها این است که جهش‌زاها از طریق ایجاد تغییرات قابل توراث در ماده ژنتیکی صدمه می‌زنند، درحالی‌که تراتوژن‌ها به‌طور مستقیم روی بافت رویانی در حال تکامل اثر می‌کنند. عامل جهش‌زا، موجب افزایش خطر نقایص مادرزادی در سرتاسر عمر فرد برخورد یافته می‌شود، درحالی‌که تراتوژن، خطر نقایص مادرزادی را در همان بارداری افزایش می‌دهد. در دوقلوهای تک‌کوریونی (دوقلوهایی با جفت مشترک) گردش خونی جفت مشترک بوده و خطر اختلالات ناشی از وقایع هولوپروزنسفالی، با جهش در SHM و غیرفعال کردن آن ایجاد شده و موجب عدم تکامل بخش میانی صورت یا مغز پیشین می‌شود که باعث لب‌شکری و کام‌شکری، هیپوتلوریسم و فقدان ساختمان‌های مغز پیشین می‌شود. در این بیماری شکل‌دهنده‌های تکاملی دخیل‌اند، مثل ادغام بالشتک‌های اندوکاردی و شاخه شاخه شدن لوله‌های اپی‌تلیال در طی تکامل اعضایی (ریه و کلیه‌ها).

1. Arthrogryposes: جمع‌شدگی اندام‌های تحتانی

بدشکلی‌ها سندرم‌های مالفورماسیون با طرح‌های قابل تشخیص و به‌علت منفرد هستند. افراد مبتلا به یک سندرم، به ندرت مجموعه نقایص مادرزادی یکسان دارند و صرفاً در زمینه شخصی بسیاری از افراد مبتلاست که این طرح‌ها را آشکار می‌کند. مثلاً سندرم کورنلیادلانژ با علت ناشناخته، با عقب‌ماندگی رشدی و ذهنی، پرمویی، نهان‌بیضگی، نقایص اندام فوقانی و فرورفتگی پل بینی، خم شدن سوراخ‌های بینی به جلو، لب فوقانی نازک با چرخش زوایا دهان به پایین مشخص می‌شود.

توالی یا همراهی به بعضی نقایص مادرزادی، با مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مشترک که ممکن است به سبب بیش از یک علت باشد، می‌گویند. مثل توالی را بین همراه با کام‌شکری **لا** شکل و آرواره تحتانی کوچک. سندرم التیکر با حالت غیرطبیعی زمینه‌ای کلاژن نوع II، مالفورماسیون، اختلالات درونی در تکامل هستند، که با دفرماسیون می‌توان افتراق داد. دفرماسیون‌ها، به‌ویژه به‌علت ارتباط نزدیک پرزهای کوریونی و بافت مادر، آلودگی به سلول‌های مادری، در کشت سلولی VCS شایع‌تر از کشت مایع آمینوتیک است.

گاهی موزائیسم محدود به جفت داریم یعنی موزائیسم در جفت وجود دارد، اما جنین ندارد. وقتی تخم تریوزومیک باشد رده سلولی طبیعی ایجادشده بر اثر از دست رفتن کروموزوم اضافی در یک سلول اجدادی سیتوتروفوبلاست می‌تواند احتمال بقای داخل رحمی یک جنین تریوزومیک را بهبود ببخشد.

بیش از ۱۰۰ اختلال متابولیسمی با کشت بافت پرزهای کوریونی یا سلول‌های مایع آمینوتیک بعد تولد، قابل تشخیص‌اند. ضمناً تشخیص قبل تولد از روی بررسی DNA ممکن است پیش‌بینی‌کننده تظاهر بالینی دقیق در یک بارداری گرفتار نباشد. مثلاً در نوروفیبروماتوز نوع I، جهش خاص ایجاد تظاهر بالینی شدید در یک عضو خانواده و تظاهری خفیف در عضو دیگر بیانجامد.

فنون مورد استفاده در تشخیص پیش از تولد:

الف) آمینوسنتز ← هفته ۱۶ بارداری ← ۱–۰/۵درصد خطر سقط

ب) نمونه‌گیری از پرز کوریونی (CVS) ← هفته ۱۲–۱۱ بارداری ← ۲–۱درصد خطر سقط

ج) اولتراسونوگرافی ← غیرتهاجمی ← تشخیص پلی‌داکتیلی – شکاف کام – نقایص لوله عصبی

د) فتوسکوپی ← مشاهده جنین با آندوسکوپ ← ۵–۳درصد خطر سقط

و) کوردوسنتز ← گرفتن نمونه خون از عروق بند ناف ← دو کاربرد ۱) تأیید Rh مثبت یا منفی، ۲) تأیید موزائیسم مشاهده شده در روش CVS و آمینوسنتز

ز) رادیوگرافی ← پس از هفته دهم ← مشاهده اسکلت جنین غربالگری پیش از تولد

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

۱. غربالگری سرم مادر ← خون مادر ← در هفته ۱۶ بارداری ← تشخیص نقایص لوله عصبی و نشانگان داون
۲. ۲. اولتراسونوگرافی ← بهتر از غربالگری سرم مادر ← برای تشخیص NTD

- در نقایص لوله عصبی ← αFP در سرم مادر افزایش می‌یابد ← یعنی NTD باز است.
- αFP و استریون غیر هم‌نوع شده (μE۳)↓، hCG↑ ← آزمون سه‌گانه‌ای از تشخیص سندرم داون را می‌دهد. αFP و μE۳ و hCG↓ ← آزمون سه‌گانه‌ای که تشخیص تریزومی ۱۸ را می‌دهد.
- در آزمون چهارگانه اینهیبین A هم اضافه می‌شود که نشانگان داون مقدارش زیاد می‌شود.

مشاوره ژنتیکی و ارزیابی خطر

یکی از اهداف اصلی مشاوره ژنتیکی، تعیین خطر برای بیماری قابل توارث در فرزندان آنها و یادگیری راه‌هایی برای پیشگیری از عود اختلال ژنتیکی خاص است. سایر اقدامات برای اداره عود اختلال عبارتند از: ۱) آزمایش‌های ژنتیکی مثل تعیین کاریوتیپ، آنالیز بیوشیمیایی یا بررسی DNA. ۲) روش‌های پیشگیری بارداری یا سترون‌سازی برای والدین که تصمیم به بچه‌دار شدن نیستند یا اصلاً بچه‌دار نمی‌شوند. ۳) پذیرش کودک که راه امکان‌پذیر برای والدینی است که یک یا بیش از یک فرزند می‌خواهند. ۴) انزال مصنوعی ممکن است مناسب باشد، چنانچه پدر ژنی برای یک نقص اتوزومی غالب یا وابسته به x باشد، بارورسازی آزمایشگاهی با یک تخمک اهدایی ممکن است مناسب باشد. ۵) بررسی DNA رویان‌ها قبل از لانه گزینی با استفاده از PCR یک سلول منفرد به‌دست آمده از IVF.

تعیین خطر عمود: بر پایه آگاهی از ماهیت ژنتیکی اختلال مورد نظر و شجره خانواده خاص مورد مشاوره استوار است. در توارث تک‌ژنی اختلالی، خطر عود برای اعضا خانواده را از روی اصول پایه مندلی تعیین می‌کنند و در صورت کاهش نفوذ یا تنوع بروز یا جهش جدید، محاسبات خطر، چندان واضح نیست. در این شرایط گاهی برآورد خطر را از طریق آنالیز بایزین که اطلاعات مربوط به خانواده را که سبب افزایش یا کاهش خطر مندلی قبلی را مدنظر قرار می‌دهد، محاسبه می‌کنند.

برآورد خطر وقتی ژنوتیپ‌ها مشخص باشد، ساده‌ترین برآورد خطر است. اگر هر دو عضو زوج حامل هتروزیگوت نوعی اختلال اتوزوم مغلوب باشد، احتمال فرزند مبتلا در هر دفعه بارداری، ۱/۴ است. حتی وقتی تمام ژنوتیپ‌های مربوطه کاملاً شناخته نشده باشند، احتمال حامل بودن را می‌توان از هاردی-واینبرگ تخمین زد.

برآورد خطر وقتی ژنوتیپ‌های دیگر امکان‌پذیر باشد. حالتی است که در آن ژنوتیپ افراد مربوطه در خانواده قطعاً مشخص نیست. آنالیز Bayesian، روشی برای استفاده از اطلاعات فنوتیپی در یک شجره‌نامه برای ارزیابی احتمال نسبی دو یا بیش از دو حالت ممکن جایگزین است؛ برای مثال، این‌که آیا فردی حامل یک آلل جهش‌یافته خاص هست یا نیست.

شجره‌های وابسته به x در شکل مقابل مادر ۱ - II، حامل اجباری هموفیلی A است، چون پدرش مبتلا می‌باشد. احتمال انتقال ژن هموفیلی از این خانم ۱/۲ است.

احتمال حامل بودن III-۵ ← (احتمال انتقال ژن) ۱/۲ × (احتمال حامل بودن خانم) ۱/۲ × (احتمال داشتن دختر) ۱/۲ = ۱/۸ است. و احتمال این‌که فرزندی مبتلا داشته باشند درصورتی‌که III۵ تنها فرزندشان باشد، معادل ۱/۴ = (احتمال به ارث بردن آلل جهش‌یافته از مادر) ۱/۲ × (احتمال حامل بودن مادرش) ۱/۲

(شکل A)

I ○۱——▪۲
II ○۱——□۲
III □۱ □۲ □۳ □۴ ○۵

البته داشتن چهار پسر غیرمبتلا چندان بی‌ربط نیست، به‌طوری‌که در این حالت باید احتمال را به حامل نبوده II1 بدهیم احتمال مشترک حاصلضرب احتمال اولیه و احتمال شرطی است. احتمال پیشین، مقایسه یک احتمال مشترک در برابر دیگری است. احتمال قبلی، احتمال مندلی آن است. احتمال شرطی با قبول دو حالت فرضی که مادر حامل باشد و حامل نباشد. به‌دست می‌آید در مقابل (B):

احتمال مشترک = احتمال شرطی × احتمال قبلی
۱/۲ × ۱/۱۶ = ۱/۳۲

احتمال این‌که هرچهار پسر غیرمبتلا باشد (در حالتی که II۲ حامل است × حالتی که حامل نباشد) ۱/۱۶ × ۱

I ○۱——▪۲
II □۱——□۴
○۲——□۳
III □۱ □۲ □۳ □۴ ○۵

با فرض طبیعی بودن هر چهار پسر او، ۱/۳۲ احتمال دارد که او حامل باشد و به احتمال ۱/۲ این خانم حامل نیست، احتمال پیشین معادل

۱/۱۷ = (۱/۳۲ + ۱/۲) / ۱/۳۲ و احتمال نهایی که او حامل نباشد، ۱۶/۱۷ است. سرانجام این‌که احتمال حامل بودن فرد مشاهده‌کننده، نصف احتمال مادرش یعنی ۱/۳۴ = ۱/۱۷ × ۱/۲ تقریباً ۳درصد است. بنابراین کاربرد نظریه Bayes برای تغییر دادن

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

احتمالات مندلی، احتمال قبلی حامل بودن فرد مشاوره‌کننده را از ۲۵درصد به صرفاً ۳درصد کاهش داده است.

مواد مجزای اختلالات وابسته به x، از آنالیز بایزین برای برآورد احتمال حامل بودن در بیماری‌های کشنده وابسته به x مانند DMD یا کمبود اورنیتین ترانس کاربامیلاژ، استفاده کرد.

اختلالاتی دارای نفوذ ناکامل: برای برآورد خطر عود اختلالات با نفوذ ناکامل، احتمال آن ارائه فردی ظاهراً طبیعی در واقع حامل ژن جهش‌یافته موردنظر باشد. باید در نظر داشت.

اختلالاتی با تظاهر دیرهنگام بسیاری از بیماری‌های اتوزومی غالب، مشخصاً شروع دیررس بعد سن تولیدمثل نشان می‌دهند. بنابراین در آنالیز بایزین، خطر ابتلا فرد مشاوره‌کننده را سریع محاسبه نمی‌کنیم بلکه قدمی به نسل قبلی بر می‌گردیم. محاسبات را برای یکی از اجداد انجام می‌دهیم و از آن به‌عنوان پایه‌ای برای احتمال قبلی خود مشاوره‌کننده استفاده می‌نماییم.

خطر عود تجربی فراوانی مشاهده شده یک‌بار عود است که برای بیماری‌هایی دارای جزء ژنتیکی قوی و تجمع خانوادگی ارائه دهند، مثل لب‌شکری و کام‌شکری، بیماری مادرزادی قلب و مننگومیلوسل. برای کاربرد ارقام آن برای خانواده خاص باید احتیاط شود. ۱) خطر واقعی عود ممکن است عملاً بیشتر یا کمتر از حد متوسط باشد که محاسبه می‌شود. ۲) و چون از تاریخچه برای پیش‌بینی بروز آینده بیماری استفاده می‌شود؛ اطلاعات مربوط به گذشته ممکن است صادق نباشد.

مشاوره ژنتیکی برای هم‌خونی: دو نکته مهم دارد: ۱) خطر نسبی تولد فرزند غیرطبیعی برای والدین خویشاوند بیشتر از غیرخویشاوند است، اما این خطر هنوز کاملاً کم محسوب می‌شود و اختلالات شامل اتوزومی تک‌ژنی و هم طیف کامل اختلالات تک‌ژنی و صفات پیچیده است. ۲) هر زوجی، چه هم‌خون و چه غیرهم‌خون که فرزند مبتلا به نوعی اختلال اتوزوم مغلوب به دنیا می‌آورند، با ۲۵درصد خطر عود در بارداری‌های بعدی خود مواجه‌اند.

کاربرد ژنتیک مولکولی در تعیین خطر عود: امروز با آنالیز DNA، بسیاری از ژن‌های بیماری‌زا مستقیم در حاملین و افراد مبتلا شناسایی شده است. دو روش اصلی برای برآورد خطر به کمک آنالیز DNA وجود دارد: ۱) از طریق شناسایی مستقیم جهش با استفاده از ژن CDNA یا کاوشگرهای صناعی که روشی سریع، دقیق و نسبتاً غیرتهاجمی‌اند و زمانی کاربرد دارند که جهش‌های مسئول یک اختلال خاص شناخته شده باشند. ۲) استفاده از نشانگرهای دارای پیوستگی نزدیک که به‌طور غیرمستقیم انجام می‌شود، در شرایط نسبتاً سخت، به‌خوبی عمل می‌کند: الف) پیوستگی نزدیک بین جهش و نشانگر وجود داشته باشد. ب) خانواده آموزنده باشد؛ یعنی اعضا مهم خانواده برای مطالعه در دسترس و برای نشانگرها هتروزیگوت باشند. ج) فاز پیوستگی مشخص باشد یا بتوان به‌طور معقولی آن را استنباط کرد. ۴) هیچ نوترکیبی بین نشانگرهای مورد پیگری و ژن بیماری رخ نداده است.

کشف مستقیم جهش‌ها

آنالیز حذف‌شدگی در DND: در ۶۰درصد DNDها، حذف‌شدگی در داخل ژن وجود دارد، می‌توان با بررسی لکه‌گذاری ساترن به کمک مجموعه کاوشگرهای DNA یا واکنش‌های زنجیره‌ای پلیمراز طراحی شده برای تکثیر بخش‌هایی از ژن که بیشتر از بقیه بخش‌ها در بیماران حذف می‌شوند. این حذف‌شدگی‌ها را شناسایی کرد. روش دیگر شناسایی، زمانی است که کاوشگر، یک قطعه محدود تشکیل شده توسط پیوستگاه دو قطعه DNA در یک ظرف حذف‌شدگی را شناسایی می‌کند.

شناسایی جهش‌ها در فیبروزکیستیک (CF): اکثر جهش‌ها در CF، جهش‌های تک‌ژنی یا حذف‌شدگی‌ها یا مضاعف‌شدگی‌های تعداد کمی از نوکلئوتیدها هستند. واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و هیبریدسازی با الیگونوکلئوتیدهای اختصاص برای همه جهش، جهت شناسایی آسان و سریع حاملین هتروزیگوت و جنین‌های مبتلا هموزیگوت به‌کار می‌روند.

کاربرد نشانگرهای پیوسته در تشخیص مولکولی: برای شناسایی جهش غیرمستقیم است، حتی وقتی که فرد از چندشکلی‌های آموزنده در ژن مسئول یک نقص ژنتیکی استفاده می‌کند. استفاده از نشانگر پیوسته برای تعقیب توارث نوعی ژن جهش‌یافته احتمال نوترکیبی بین نشانگر ژنتیکی و جهش واقعی را به همراه دارد. ژن‌های بسیار بزرگ مثل ژن DMD، استثناء این تعمیم است.

ژنتیک و جامعه

غربالگری جمعیت شیوه‌ای برای شناسایی افراد دارای ژنوتیپ‌های خاص مرتبط با یک بیماری ژنتیکی یا مستعدکننده به نوعی بیماری ژنتیکی است.

غربالگری نوزادان، برنامه‌های دولتی، برای شناسایی شیرخواران مبتلا به آن دسته از اختلالات ژنتیکی است که درمان زودهنگام آنها می‌تواند جلو عوارض را بگیرد و یا حداقل آنها را کاهش دهد. مثل دو بیماری ارثی، گالاکتوزمی و فنیل‌کتونوری (pku) و اختلالات دیگر مثل کم‌خونی سلول داسی کمبود بیوتینیداز، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و اختلالات گوناگون متابولیسم اسیدهای آمینه، با شیوع کمتری، از برنامه‌های غربالگری نوزادان است.

غربالگری بالغین در مورد بیماری‌هایی مثل هماکروماتوز که نسبتاً شایع است و زیادی کل بار آهن موجب صدمه دائمی

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

کبد پانکراس و قلب می‌شود، مفید است. غربالگری را می‌توان با شناسایی مستقیم آلل‌های جهش‌یافته یا با اندازه‌گیری نوعی پارامتر بیوشیمیایی مانند اشباع ترانسفرین، انجام داد.

غربالگری افراد هتروزیگوت: برخلاف غربالگری نوزادان و بالغین، هدف اصلی آن شناسایی افرادی است که خود سالم‌اند اما در معرض خطر به دنیا آوردن فرزندی مبتلا به نوعی بیماری شدید اتوزوم مغلوب یا وابسته به x هستند. تاکنون به‌طور معمول فقط برای بیماری تی – ساکس و کاناوان به‌کار رفته است که اثر چشم‌گیر در کم کردن بروز آنها داشته است.

امکان‌پذیر بودن شناسایی مستقیم جهش‌های شایع CFTR، امکان غربالگری هتروزیگوت‌های CF را به وجود آورد.

غربالگری قبل از تولد: شامل دو آزمایش است: آنالیز کروموزومی به‌علت سن بالا مادر و آلفافیتوپروتئین یا غربالگری سه‌تایی مادر

یوژنینک: به بهبود بخشیدن یک جمعیت از طریق انتخاب صرفاً بهترین نمونه‌های آن برای پرورش اطلاق می‌شود.

دین ژنتیک: متضاد یوژنیک زوال در سلامت یک جمعیت بر اثر اقداماتی که تجمع آلل‌های مضر را مقدور می‌سازد.

پرسش‌های فصل ۱۵

۱- مهم‌ترین عامل سقط‌جنین‌های مکرر چیست؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) بیماری‌های تک‌ژنی وابسته به X
ب) بیماری‌های چندعاملی
ج) بیماری‌های تک‌ژنی
د) ناهنجاری‌های کروموزومی

۲- کدام گزینه در مورد سطح آلفافتوپروتیئن در سرم مادری به رتیب مربوط به یک جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ و جنین مبتلا به نقص لوله عصبی (NTD) باز، صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۳)

الف) در هر دو کاهش می‌یابد.
ب) در اولی افزایش و در دومی کاهش می‌یابد.
ج) در اولی کاهش و در دومی افزایش می‌یابد.
د) در هر دو افزایش می‌یابد.

۳- کدام گزینه در خصوص PGD و PND درست است؟ (پزشکی اسفند ۹۳)

الف) در PND بهترین نمونه، گرفتن یک سلول از مورولا می‌باشد.
ب) PND از طریق نمونه‌گیری از خون مادر در هفته ۳۰ حاملگی انجام می‌شود.
ج) PGD در هفته ۱۲ حاملگی از طریق آمینوسنتز انجام می‌شود.
د) برای بیماری‌هایی مانند آلبینیسم، PGD قابل انجام است.

۴- در بیماری مول هیداتیفرم کدام گزینه صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) منشأ والدین مول کامل، مادری است.
ب) مول کامل ۶۹ کروموزومی است.
ج) در مول ناقص، جنین ایجاد می‌شود.
د) خطر بدخیمی در مول کامل خیلی کم است.

۵- اشکال اصلی تشخیص در استفاده از efDNA کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) آلودگی با DNA منشأ مادری
ب) آلودگی با سلول‌های جنینی
ج) وجود DNA در خون مادر
د) مقدار بسیار زیاد DNA با منشأ جنینی در خون مادر

۶- کدام گزینه در مورد سطح آلفافتوپروتئین در سرم مادری به‌ترتیب مربوط به یک جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ و جنین مبتلا به نقص لوله عصبی (NTD) باز، صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) در هر دو کاهش می‌یابد.
ب) در اولی افزایش و در دومی کاهش می‌یابد.
ج) در اولی کاهش و در دومی افزایش می‌یابد.
د) در هر دو افزایش می‌یابد.

۷- در کدام‌یک از روش‌های تشخیصی پیش از تولد زیر، زودتر از بقیه می‌تواند نمونه‌گیری انجام داد؟ (پزشکی شهریور ۹۴)

الف) کورودو سنتز ب) آمنیوسنتز
ج) CVS د) فتوسنتز

۸- در سونوگرافی جنین، آترزی یا بسته بودن دوازدهه با کدام‌یک از سندرم‌های زیر می‌تواند همراهی داشته باشد؟ (پزشکی شهریور ۹۶)

الف) تریزومی ۱۳ ب) تریزومی ۱۸
ج) تریزومی ۲۱ د) تریزومی ۱۶

۹- کدام عبارت در مورد PGD صحیح است؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) PGD و PND می‌توانند با استفاده از نمونه خون مادری که روشی غیرتهاجمی است انجام گیرند.
ب) کاریوتایپینگ و PCR می‌توانند در PGD مورد استفاده قرار گیرند.
ج) تا پایان ماه چهارم بارداری برای دادن پاسخ نتیجه تست PGD فرصت وجود دارد.

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

د) PGD می‌تواند برای کلیه اختلالات ژنتیکی که در آنها عامل ژنتیکی شناخته می‌باشد به‌کار برده شود.

۱۰- کدام‌یک از ژن‌های زیر در تعیین جنسیت انسان نقش دارند؟ (پزشکی شهریور ۹۵)

الف) FGF9, HGA, MED2
ب) TSG10, GFR, SOX1
ج) SRY, P53, TNF1
د) SRY, WNT4, SOX9

۱۱- VNTR و STR در کدام‌یک از موارد زیر کاربرد دارد؟ (ژنتیک اسفند ۹۵)

الف) در بررسی Maternity و آلودگی‌های عفونی جنین
ب) کاهش ADO در تشخیص قبل تولد PND
ج) در تشخیص آلودگی میکروبی و سلولی در PND
د) در پزشکی قانونی (Paternity) و Linkage analysis

۱۲- در مورد دوقلوزایی، گزینه صحیح کدام است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) میزان بروز دوقلوزایی در فرزندان حاصل از IVF حدود ۵-۲ برابر بیشتر است.
ب) دوقلوزایی غیرهمسان با جنسیت متفاوت، امکان‌پذیر نیست.
ج) تقسیم دیرهنگام پس از روز چهارم بارداری منجر به ایجاد دوقلوهای به هم چسبیده می‌شود.
د) انتقال (توارث) دوقلوزایی همسان توسط پدر یا مادر امکان‌پذیر نیست.

۱۳- بافت هیداتیدی فرم مول‌های ناقص (بخشی) در انسان دارای چند کروموزوم بوده و منشأ والدین آنها چگونه است؟ (اسفند ۹۶ از کتاب جامع سؤالات)

الف) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ مادری
ب) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ مادری
ج) ۶۹ کروموزوم، ۴۶ پدری
د) ۹۲ کروموزوم، ۶۹ پدری

۱۴- درمان پیش از تولد در ارتباط با کدام‌یک از بیمای‌های زیر گزارش شده است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) فیبروز کیستی
ب) آکندروپلازی
ج) دیستروفی میوتونیک
د) نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

۱۵- شایع‌ترین اختلال کروموزومی موجود در سقط‌های خودبه‌خودی در سه ماهه اول بارداری کدام است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) Triploidy
ب) Monosomy
ج) Tettasomy
د) Trisomy

۱۶- درمان پیش از تولد در ارتباط با کدام‌یک از بیماری‌های زیر گزارش شده است؟ (پزشکی شهریور ۹۷)

الف) فیبروز کیستی
ب) آکندروپلاستی
ج) دیستروفی میوتونیک
د) نقص ایمنی مرکب شدید (SCID)

پاسخ‌نامه فصل ۱۵

	الف	ب	ج	د
۱	■			
۲		■		
۳	■			
۴		■		
۵	■			
۶		■		
۷		■		
۸			■	
۹	■			
۱۰	■			
۱۱	■			
۱۲	■			
۱۳			■	
۱۴	■			
۱۵	■			
۱۶	■			

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نمایه

آ

آکروسانتریک ۲
آکندروپلازی ۵۴
آلزایمر ۵۴
آلل ۲
آلل جهش‌یافته ۲۲
آلل وحشی یا طبیعی ۲۲
آمینوسنتز ۱۱۸
آنافاز ۳
آنالیز پیوستگی ۱۰۱
آنالیز توالی DNA ۱۹
آنوپلوئیدی ۴۴

ا

ابرخانواده‌ایمونوگلوبولین ۸
اختلالات متأثر از جنسیت ۲۵
استیوتروفوبلاست ۱۱۷
الگوی وراثت اتوزومی غالب ۲۵
اندازه‌گیری هم‌خونی ۲۵

ب

باکتریوفاژ لامبدا ۱۵
بروميداتيديوم ۱۶
بیماری آلزایمر (AD) ۱۰۴
بیماری تی – ساکس ۷۷
بیماری شارکوت – ماری – توت ۵۵
بیماری‌های با توارث پیچیده ۱۰۳
بیماری هیرشپرونگ ۵۸, ۱۰۳

پ

پاکیتن ۴
پروژه ژنوم انسانی ۴۲
پروفاز ۳
پرومتافاز ۳
پلاسمیدها ۱۵

ت

تالاسمی ۶۲
ترجمه ۸
تقویت‌کننده‌ها ۹
تلوسانتریک ۲
تلوفاز ۳

ج

جریان ژن ۴۰
جهش ۳۲, ۳۸

چ

چندشکلی لکوسی ۲۲

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

ح

حذف‌شدگی‌ها ۳۳

خ

خطر نسبی ۹۹

د

درج‌شدگی‌ها ۳۳
دیابت شیرین ۱۰۴
دیاکینز ۴
دیپلوتن ۴
دیزومی تکوالدی ۲۸
دیس کوندرویسیتئوزیس ۲۸

ر

رتینوبلاستوم ۶۱, ۱۰۹

ز

زیگوتن ۴

ژ

ژن‌درمانی ۹۱
ژنوتیپ ۲۲

س

سارکوم‌ها ۱۰۷
ستیغ عصبی ۱۱۴
سرطان غیرپولیپوزی ارثی کولون ۱۱۰
سرطان فامیلی کولون ۱۱۰
سندرم اومن ۹۸
سندرم پرادر – ویلی ۲۸
سندرم داون ۴۸
سندرم سن فیلیپو ۷۸
سندرم فریاد گربه ۵۰
سندرم کلاین فلتر ۵۱
سندرم لش – نیهان ۷۷
سندرم لی – فرامنی ۱۰۹
سندرم هورلر ۷۸
سندرم واردنبورگ ۱۱۴
سونوگرافی ۱۱۷
سیتوژنتیک ۱
سیتوژنیک بالینی ۴۳

ض

ضریب همبستگی ۱۰۱

ف

فرضیه لیون ۲۶
فنوتیپ ۲۲
فیبروزکیستیک ۵۶

ق

قانون هاردی – واینبرگ ۳۷

ک

کارسنیوم پاپیلاری ارثی کلیه ۱۰۸
کارسینوم‌ها ۱۰۷
کاسمیدها ۱۵
کاوشگرهای اسیدنوکلئیک ۱۶
کتابخانه‌های ژنومی ۱۵
کروموزوم ۱, ۵۱
کروموزوم میتوکندریایی ۲۹
کروموزوم میتوکندریایی ۹
کروموزوم‌های مصنوعی باکتریایی (BACs) ۱۵
کروموزوم‌های مصنوعی مخمر (YAC) ۱۵
کوردوسنتز ۱۱۷
کولون‌سازی مولکولی ۱۴

گ

گزینش ۳۸

ل

لب‌شکری و کام‌شکری ۱۰۵
لپتوتن ۴
لکه‌گذاری ساترن ۱۶
لکه‌گذاری نورترن ۱۷
لنفوم بورکیت ۱۰۸
لوسمی میلوژن مزمن ۵۵

👨‍⚕️ medicalism 👩‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

نمایه

لوکمی میلوژن مزمن (CML) ۱۰۸
لوکوس ۱

م

متافاز ۳
موزائیسم ۲۹, ۴۷
موکوپلیساکاریدوزها ۷۸
مول‌های هیداتیفرم ۴۷
میوز ۳

ن

ناهمگونی ژنتیکی ۲۴
نقاط داغ جهش ۳۳
نقایص مادرزادی قلب ۱۰۵
نورواکتودرم ۱۱۴
نوروفیبروماتوز ۱۰۹
نوروفیبروم‌ها ۲۶

و

وارونه‌شدگی‌ها ۴۶
واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) ۱۷
وراثت اتوزومی مغلوب ۲۴
وراثت وابسته به X ۲۶

ه

هتروزیگوس ۲۲
هم‌بستگی ۹۹
هم‌خونی ۲۴, ۳۸
همورال ۹۵
هموفیلی A ۲۷
هولوپروزنسفالی ۵۸
هوموزیگوس ۲۲
هومولوگ ۲
هیبریداسیون درجا برای کروموزوم‌ها ۱۸
هیپرکلسترولمی خانوادگی ۵۷
هیپرکلسترومی خانوادگی ۷۹

👨🏻‍⚕️medicalism👩🏻‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

👨🏻‍⚕️medicalism👩🏻‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

Gist of Basic Sciences

Emery's. Elements of Medical Genetics

Compiled By:
Tahereh Eshghi
BSc, MD, MPH

Director of Editor:
Seyyed Mohammad Piri
BSc, MD, MPH

👨🏻‍⚕️medicalism👩🏻‍⚕️
HTTPS://t.me/ Doctor_MIB_iran

Gist of Basic Sciences

Emery's. Elements of Medical Genetics

Compiled By:
Tahereh Eshghi
BSc, MD, MPH

Director of Editor:
Seyyed Mohammad Piri
BSc, MD, MPH